

Synthese und Charakterisierung ausgewählter Produkte und Derivate des oxidativen Hämabbaus

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)



**FRIEDRICH-SCHILLER-
UNIVERSITÄT
JENA**

vorgelegt

dem Rat der Chemisch-Geowissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von

M. Sc. Daniel Schulze

geboren am 03.09.1989 in Peine

Gutachter:

1. Prof. Dr. Matthias Westerhausen, Friedrich-Schiller-Universität Jena
2. Prof. Dr. Georg Pohnert, Friedrich-Schiller-Universität Jena

Tag der Verteidigung: 24.06.2020

Der beste Weg, eine gute Idee zu
bekommen, ist es, viele zu haben.

(Linus Carl Pauling)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	XI
Abkürzungsverzeichnis	XIII
1 Einleitung	1
1.1 Porphyrinsysteme in der Natur	1
1.2 Abbauprozesse des Häms im menschlichen Organismus	8
1.3 Biologische Bedeutung von Abbauprodukten des Bilirubins	15
1.4 Zugangswege für monopyrrolische Produkte des oxidativen Hämabbaus .	20
1.5 Motivation und Zielsetzung	25
2 Ergebnisse und Diskussion	27
2.1 Untersuchung und Entwicklung neuartiger Syntheserouten für <i>Z</i> -BOX B	27
2.2 Totalsynthese und strukturelle Untersuchung von <i>Z</i> -BOX C	50
2.3 Synthese und Untersuchungen zur Stabilität von MVM	62
2.4 Synthese und Charakterisierung ausgewählter Derivate von <i>Z</i> -BOX A . .	73
2.5 Synthese von ¹⁹ F-markierten strukturverwandten Verbindungen	89
2.6 NMR-spektroskopische Untersuchungen zur <i>Z/E</i> -Photoisomerisierung . .	100
3 Zusammenfassung	107
4 Experimenteller Teil	117
4.1 Allgemeine Bemerkungen	117
4.2 Synthesedurchführung und Analytik	119
Literaturverzeichnis	161
A Verzeichnis der Verbindungen	175

B	Kristallographische Daten	177
C	Ausgewählte NMR-Spektren	185
D	Liste der wissenschaftlichen Veröffentlichungen	197
E	Danksagung	199
	Selbstständigkeitserklärung	201

Abbildungsverzeichnis

1.1	Grundgerüst des Porphyrins und ausgewählter Derivate	2
1.2	Übersicht einiger porphyrinbasierter Cofaktoren in der Natur	4
1.3	Biosynthese ausgewählter porphyrinbasierter Cofaktoren	6
1.4	Enzymatischer Abbau von Häm <i>b</i> zu Bilirubin	8
1.5	Übersicht des oxidativen Abbaus von Häm <i>b</i> zu di- und monopyrrolischen Produkten	11
1.6	Exemplarische Darstellung von <i>Z</i> -PDP A1 und B1 als Intermediate bei der Bildung von <i>Z</i> -BOX A, B und C	12
1.7	Strukturen von Biotripyrrin a und b sowie der nach oxidativem Abbau von Häm <i>b</i> mit H ₂ O ₂ und Methylierung erhaltenen PDPs	13
1.8	Schematische Darstellung einer Subarachnoidalblutung	15
1.9	Reaktionsschema der Totalsynthesen von <i>Z</i> -BOX A und <i>Z</i> -BOX B	21
1.10	Synthese von α -Hydroxy- γ -alkyldenbutenoliden als mögliche Ausgangsver- bindungen einer alternativen Syntheseroute für <i>Z</i> -BOX B	23
1.11	Schema der von J. TRABER durchgeführten Kupplungsversuche mit den Verbindungen 15-17	24
1.12	Schematische Darstellung zur Zielsetzung der Arbeit	26
2.1	Reaktionsschema untersuchter SUZUKI-MIYAURA-Kupplungen mit Triflat 16	28
2.2	Mögliche Folge- und Zersetzungsreaktionen von 16 im alkalischen wässrigen Medium der SUZUKI-MIYAURA-Kupplungen	29
2.3	¹ H-NMR-Spektren von 18 und der postulierten Verbindung 21	30
2.4	¹ H-NMR-Spektrum und ¹³ C{ ¹ H}-NMR-Spektrum von Zersetzungsprodukt 22	32
2.5	Katalyzyklus der SUZUKI-MIYAURA-Reaktion sowie Hydrolyse des Orga- notrifluoroborats zur korrespondierenden Boronsäure	33

2.6	Reaktionsschema der Umsetzung von Triflat 16 zu 18 mit Neben- und Zersetzungsprodukten 21 und 22	34
2.7	Reaktionsschema der anhand von 16 untersuchten Cu(I)-katalysierten Substitution von Triflat gegen Iodid	36
2.8	Postulierter Mechanismus der Bildung von 24 durch Reaktion von 16 mit 1,2-Diaminoethan und mögliche Konfigurationsisomere von 24	37
2.9	Molekülstruktur von 24 mit schematischer Atomnummerierung	38
2.10	Reaktionsschema und ¹ H-NMR-Spektren des untersuchten Triflat-Iodid-Austauschs von 16 nach unterschiedlichen Reaktionszeiten	40
2.11	Reaktionsschema der Synthese sowie Ringtransformation von 17 zu 27 über das intermediär gebildete 5-Hydroxypyrrolon 26	42
2.12	Molekülstruktur von 26 mit schematischer Atomnummerierung	43
2.13	Molekülstruktur von 27 mit schematischer Atomnummerierung	43
2.14	Reaktionsschema untersuchter SUZUKI-MIYaura-Kupplungen mit den Tosylaten 17 und 27	46
2.15	Reaktionsschema der ausgehend von 15 entwickelten Syntheserouten für 7 mit weiterer literaturanaloger Umsetzung zu Z-BOX B	48
2.16	Synthese von 29 durch Kreuzkupplung des Tosyloxyalkyidenpyrrolons 27 mit Kalium 3-trifluoroboratopropionat- <i>tert</i> -butylester 28	51
2.17	Untersuchte Methoden zur selektiven Spaltung des Methylesters von 29 .	52
2.18	Reaktionsschema der Totalsynthese von Z-BOX C	53
2.19	Molekülstruktur von Z-BOX C mit schematischer Atomnummerierung .	55
2.20	Darstellung des Wasserstoffbrückennetzwerks von Z-BOX C im Kristall .	56
2.21	Repräsentation intermolekularer Wasserstoffbrückenbindungen sowie möglicher elektrostatischer Wechselwirkungen von Z-BOX C im Kristall . . .	58
2.22	Mesomere Grenzstrukturen eines Carbonsäureamids und schematische Darstellung verschiedener Arten von Wasserstoffbrücken	59
2.23	Reaktionsschema der ausgehend von 1 entwickelten Synthesen von MVM und Hämatinsäure	63

2.24	ATR-IR-Spektren von MVM sowie des nach Lagerung bei Raumtemperatur an Licht erhaltenen polymeren Produktgemisches	65
2.25	^1H -NMR-Spektren einer Lösung von MVM in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ über den Verlauf von 14 Wochen	67
2.26	^1H - und $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren von MVM sowie des nach 14 Wochen erhaltenen Produktgemisches in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$	69
2.27	^1H -DOSY NMR-Spektrum des aus MVM gebildeten Produktgemisches in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$	70
2.28	Schematische Darstellung der Interaktionsmöglichkeiten einiger Strukturelemente von Z-BOX A	73
2.29	Reaktionsschema der ausgehend von 4 entwickelten Synthese von Dihydro-Z-BOX A (41)	75
2.30	Molekülstruktur von Dihydro-Z-BOX A mit schematischer Atomnummerierung	76
2.31	Schematischer Abbau von Chlorophyll <i>a</i> zu Dihydro-Z-BOX A mit Kennzeichnung der voraussichtlich zugrundeliegenden Struktureinheit	79
2.32	Zu bekannten PDPs und BOXes führende Struktureinheiten des Porphyringerüsts von Häm <i>b</i> sowie hypothetische Bildung von Z-BOX D	81
2.33	Reaktionsschema der von 4 ausgehenden Synthese von Z-BOX D (46)	82
2.34	Molekülstruktur von Z-BOX D mit schematischer Atomnummerierung	84
2.35	Repräsentation intermolekularer Wasserstoffbrückenbindungen sowie möglicher elektrostatischer Wechselwirkungen von Z-BOX D im Kristall	86
2.36	Reaktionsschema der von 4 ausgehenden Synthese von 50 und 54 als ^{19}F -markierte Kongenere des BOX A-Strukturtyps	90
2.37	^1H -NMR-Spektrum von 50 · 0,55 MeOH mit Signalzuordnung	91
2.38	Molekülstruktur von 50 (A) mit schematischer Atomnummerierung	93
2.39	Molekülstruktur von 54 mit schematischer Atomnummerierung	93
2.40	Reaktionsschema der untersuchten Varianten zur Hydrofluorierung von 6	96
2.41	^1H -NMR-Spektrum des Produktgemisches der Pd-katalysierten Hydrofluorierung von 6	97

2.42	Schematische Darstellung der photoinduzierten <i>Z/E</i> -Isomerisierung von Verbindungen des BOX-Strukturtyps	100
2.43	¹ H-NMR-Spektren der Sonnenlicht ausgesetzten Proben von <i>Z</i> -BOX C sowie <i>Z</i> -BOX D	101
2.44	¹ H-NMR-Spektren von Sonnenlicht ausgesetzten Proben der Verbindungen 50 sowie 54	103
3.1	Synthese von 27 über zwei Stufen mit Darstellung des isolierten Zwischenprodukts 26	108
3.2	Reaktionsschema der entwickelten Synthesekaskaden für <i>Z</i> -BOX B und <i>Z</i> -BOX C über unterschiedliche Funktionalisierungen von 27	110
3.3	Reaktionsschema der entwickelten Syntheserouten für MVM und Hämatinsäure	111
3.4	Verkürztes Reaktionsschema der entwickelten Synthesen von Dihydro- <i>Z</i> -BOX A, <i>Z</i> -BOX D, 50 und 54	113
3.5	Schematische Darstellung der untersuchten <i>Z/E</i> -Photoisomerisierung von BOX C, BOX D und Dihydro-BOX A	114
3.6	Übersicht der entwickelten neuartigen Zugangsmöglichkeiten für bekannte monopyrrolische Hämapbauprodukte sowie ausgewählte Kongenere	115

Tabellenverzeichnis

1.1	Korrelation zerebraler Vasospasmen und erhöhter Konzentration von Bilirubin sowie BOXes in der CSF von SAB-Patienten nach G. J. PYNEGEITHMAN <i>et al.</i>	17
1.2	Auswahl einiger von J. TRABER untersuchter Reaktionen zur Etablierung einer alternativen Syntheseroute für Z-BOX B	24
2.1	Versuche zur Einführung einer Vinylgruppe durch SUZUKI-MIYAURA-Reaktionen mit Triflat 16 und ViBF_3K	28
2.2	Untersuchung weiterer Reaktionsbedingungen für SUZUKI-MIYAURA-Reaktionen mit Triflat 16 und ViBF_3K	34
2.3	Ausgewählte Bindungslängen und -winkel von 24 , 26 und 27 im Vergleich mit Literaturdaten von 5	44
2.4	Untersuchte SUZUKI-MIYAURA-Kupplungen von ViBF_3K mit den Tosylaten 17 oder 27 unter Verwendung von Dialkylbiarylphosphanliganden . .	46
2.5	Abstände und Winkel der Wasserstoffbrückenbindungen sowie elektrostatischer Wechselwirkungen von Z-BOX C im Kristall	58
2.6	Ausgewählte Bindungslängen und -winkel von Dihydro-Z-BOX A im Vergleich mit Literaturdaten von Z-BOX A	77
2.7	Übersicht ausgewählter Bindungslängen und -winkel von Z-BOX C und D im Vergleich mit Literaturdaten von Z-BOX A und B	85
2.8	Abstände und Winkel der Wasserstoffbrückenbindungen sowie elektrostatischer Wechselwirkungen von Z-BOX D im Kristall	86
2.9	Übersicht ausgewählter Bindungslängen und -winkel von 50 (A/B) und 54 im Vergleich mit Literaturdaten von Z-BOX A	94
2.10	Vergleich der $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR Daten von Z-BOX C, Z-BOX D und Dihydro-Z-BOX A mit denen der jeweiligen <i>E</i> -Isomere	104

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
abs.	absolutiert
Ac	Acetyl
ACN	Acetonitril
Äq.	Stoffmengenäquivalente
ATR	Abgeschwächte Totalreflexion (<i>attenuated total reflection</i> , IR)
ber.	berechnet
BOX	monopyrrolische (End-)Produkte des oxidativen Bilirubinabbaus (<i>bilirubin oxidation end products</i>)
br	breites Signal (IR, NMR)
BVR	Biliverdinreduktase
c	Stoffmengenkonzentration [$\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$]
COSY	<i>Correlation spectroscopy</i>
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
Cy	Cyclohexyl
d	Dublett (NMR)
<i>D</i>	Diffusionskoeffizient [$\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$]
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DEI	direkte Elektronenstoßionisation (<i>direct electron ionisation</i>)

DMEDA	<i>N,N'</i> -Dimethyl-1,2-diaminoethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DOSY	<i>Diffusion-ordered spectroscopy</i>
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen
EDA	1,2-Diaminoethan
EI	Elektronenstoßionisation (<i>electron ionisation</i>)
engl.	englisch
Et	Ethyl
FT-IR	Fourier-Transform-Infrarot
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
gr.	griechisch
h	Stunde(n) (<i>hour(s)</i>)
HMBC	<i>Heteronuclear multiple bond correlation</i>
HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan
HO	Hämoxygenase
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (<i>high performance liquid chromatography</i>)
HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie (<i>high resolution mass spectrometry</i>)
HSQC	<i>Heteronuclear single quantum coherence</i>
IR	Infrarot

${}^nJ_{A,E}$	Kopplungskonstante (Kopplung zwischen Kern A und E über n Bindungen, NMR)
k_B	BOLTZMANN-Konstante
kat.	katalytisch, Katalysator (Kat.)
Konz.	Konzentration
LC	Flüssigchromatographie (<i>liquid chromatography</i>)
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lsm.	Lösungsmittel
m	Multiplett (NMR); mittel (<i>medium</i> , $60\% < \text{Transmission} \leq 90\%$, IR)
<i>m-</i>	<i>meta-</i>
M	Molarität [$\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$]; Molpeak (MS)
Me	Methyl
mol%	Molprozent, $n(\text{Kat.})/n(\text{Substrat})$
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Massenspektrometrie
MVM	3-Methyl-4-vinylmaleimid
m/z	Verhältnis Masse zu Ladung
<i>n-</i>	unverzweigte Alkylkette
n.d.	nicht detektierbar
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -Butyl
NADP	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NMR	Kernspinresonanz (<i>nuclear magnetic resonance</i>)
NOE	Kern-OVERHAUSER-Effekt (<i>nuclear-Overhauser-effect</i>)

NOESY	<i>Nuclear Overhauser effect spectroscopy</i>
OAc	Acetat
<i>o</i>-	<i>ortho</i> -
OTf	Triflat (Trifluormethansulfonat)
ox	Oxalat
<i>p</i>-	<i>para</i> -
PBG	Porphobilinogen
PDP	Propentdyopent
PET	Positronenemissionstomographie
Ph	Phenyl
ppm	<i>parts per million</i>
q	Quartett (NMR)
ROS	reaktive Sauerstoffspezies (<i>reactive oxygen species</i>)
RP	Umkehrphase (<i>reversed phase</i>)
RT	Raumtemperatur (18-30 °C)
s	Singulett (NMR); stark (<i>strong</i> , Transmission \leq 60%, IR)
SAB	Subarachnoidalblutung
SAR	Struktur-/Wirkungsbeziehung (<i>structure-activity relationship</i>)
T	(Reaktions-)Temperatur
t	Triplett (NMR)
Tab.	Tabelle
<i>t</i>Bu	<i>tert</i> -Butyl
<i>t</i>BuXPhos	2-Di- <i>tert</i> -butylphosphan-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

Tf	Triflyl (Trifluormethansulfonyl)
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethyl-1,2-diaminoethan
TMS	Trimethylsilyl
Ts	Tosyl (<i>p</i> -Toluolsulfonyl)
UV	Ultraviolett
VdW	VAN-DER-WAALS
Verb.	Verbindung
verd.	verdünnt
vgl.	vergleiche
Vi	Vinyl (Ethenylgruppe)
v/v	Volumenverhältnis
w	schwach (<i>weak</i> , Transmission > 90%, IR)
XPhos	2-Dicyclohexylphosphan-2',4',6'-triisopropylbiphenyl
δ	chemische Verschiebung (NMR)
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl (IR)

1 Einleitung

1.1 Porphyrinsysteme in der Natur

Eine der herausragenden Leistungen der Natur im Zuge der frühen biologischen Evolution ist die Synthese und Verwendung allgemeiner Strukturtypen, welche aufgrund ihrer besonderen Reaktivitätsvielfalt in Kombination mit spezifischen Proteinen eine Grundlage für die Entwicklung vielfältiger Organismen darstellen. Der Ursprung dieser Strukturtypen kann dabei weit über die bekannte Biogenese hinausgehen und Bestandteil vorgeschalteter, präbiotischer Bildungsprozesse sein.^[1–4] Derartige Komponenten, welche erst im Zusammenspiel mit Proteinen ihre Wirkung entfalten und für die biologische Funktion des entsprechenden Enzyms unerlässlich sind, werden als *Cofaktoren* bezeichnet und können sowohl Metallionen als auch niedermolekulare Naturstoffe sein. Letztere werden unterteilt in *Cosubstrate*, welche vom Protein dissoziieren können und fest gebundene *prosthetische Gruppen*.^[5]

Während im Laufe der Evolution eine Vielzahl unterschiedlicher Cofaktoren mit verschiedenen Funktionen in der belebten Welt etabliert wurde, nehmen unter den prosthetischen Gruppen die cyclischen Tetrapyrrole und ihre Derivate eine besondere Rolle ein. Sie sind in nahezu allen bekannten Formen des Lebens essenzieller Bestandteil des Energiehaushalts wie etwa bei der Photosynthese und der (aeroben) Atmung. Ohne diese Formen der Assimilation und Dissimilation wäre keine Entwicklung komplexer Organismen in ihrer heutigen Vielfalt vorstellbar.^[6–8] Das Grundgerüst dieser Verbindungen bildet der in Abbildung 1.1 dargestellte Porphyrinring, ein Ringsystem aus vier Methingruppen-verknüpften Pyrroleinheiten. Als makrocyclisches System mit insgesamt 26 π -Elektronen, von welchen analog zu [18]Annulenen durch 18 π -Elektronen ein durchgehend konjugiertes Ringsystem gebildet wird, erfüllen Porphyrine zudem die HÜCKEL-Regel von $[4n+2]$ π -Elektronen (mit $n = 4$) für aromatische Systeme.^[9,10] Aufgrund des ausgedehnten chromophoren Systems zeigen Porphyrine (von gr. $\pi\omicron\rho\phi\acute{\upsilon}\rho\alpha = \text{Purpur}$) in Abhängigkeit ih-

rer Substitution oder Komplexierung von Metallionen charakteristische Absorptionen im sichtbaren Spektralbereich und erscheinen daher in einer breiten Farbpalette.^[11] Vom Porphyrin abgeleitete makrocyclische Grundgerüste von Cofaktoren, welche in der Natur eine weite Verbreitung finden, sind die in Abbildung 1.1 dargestellten Strukturtypen des Chlors (2,3-Dihydroporphyrin), Bacteriochlorins (2,3,12,13-Tetrahydroporphyrin) und Isobacteriochlorins (2,3,7,8-Tetrahydroporphyrin). In deprotonierter Form eignen sich diese Verbindungen als tetradentate dianionische Chelatliganden besonders zur Komplexierung divalenter Metallionen, unter der Voraussetzung passender Ionenradien für eine Koordination im Zentrum des makrocyclischen Systems.^[12]

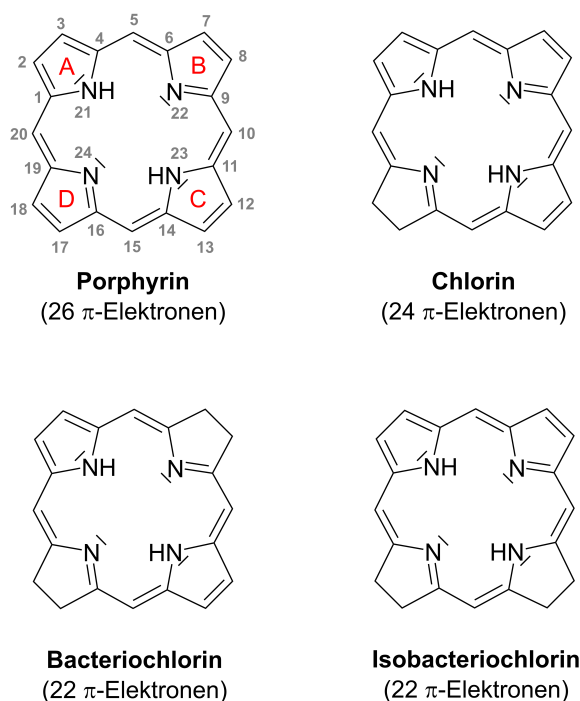


Abbildung 1.1: Grundgerüst des Porphyrins und ausgewählter Derivate mit Kennzeichnung der Pyrrol- sowie Pyrrolinringe (A-D) und Nummerierung der Kohlenstoffatome (C1-C20) sowie Stickstoffatome (N21-N24).

Unter den in der Natur bislang gefundenen porphyrinbasierten Metallkomplexen enthalten die am weitesten verbreiteten und für viele unterschiedliche Organismen essenziellen Verbindungen entweder Fe^{2+} (und Fe^{3+}) oder Mg^{2+} als Zentralionen. Die Strukturen einiger ausgewählter Beispiele für Cofaktoren, welche auf Derivaten des Porphyrinmakrocyclus basieren, sind als Übersicht in Abbildung 1.2 dargestellt.^[13,14]

Die für photosynthetische Energieumwandlungsprozesse in Landpflanzen, Algen und phototrophen Bakterien essenziellen Chlorophylle basieren mit Ausnahme der Formen c_1 und c_2 auf Chlorin und besitzen einen weiteren ankondensierten Fünfring (E). Das Zentrum dieser üblicherweise grünen Koordinationsverbindungen ist Mg^{2+} , welches als redoxinertes und Lewis-acides Metallion den hohen Anforderungen der Lichtsammelsysteme zur Umwandlung elektromagnetischer Energie über Redoxpotenzialdifferenzen in energiereiche organische Verbindungen erfüllt.^[13] Die Verbreitung erstreckt sich für Chlorophyll a und b über sämtliche Landpflanzen sowie einige Algen und Cyanobakterien,^[15] für die Formen c_1 sowie c_2 über diverse Algen^[16] und für d sowie f über einige Cyanobakterien.^[17,18] Bacteriochlorophylle, welche auf Bacteriochlorin oder Chlorin basieren können, wurden zudem in einer Vielzahl phototropher Bakterien gefunden.^[19]

Die wohl bedeutendsten porphyrinbasierten Cofaktoren aller aerob lebenden Organismen gehören zur Stoffgruppe der Häme. Grundlage dieser üblicherweise roten Komplexverbindungen ist ein substituierter Porphyrinring mit zentral koordiniertem Fe^{2+} (oder Fe^{3+})-Ion. Als prosthetische Gruppe verschiedener Enzyme bilden sie eine Grundlage vieler essenzieller Prozesse aerober Lebewesen und heben sich von den zuvor diskutierten Chlorophyllen besonders durch ihre hohe Funktionsvielfalt in diesen Organismen ab. So ist das in Abbildung 1.2 dargestellte Häm b als Bestandteil des Hämoglobins von zentraler Bedeutung für die Fixierung und den Transport von Sauerstoff über die Erythrozyten in Wirbeltieren sowie der anschließenden Übertragung auf Myoglobin in Muskelzellen.^[20] Es befindet sich jedoch auch in Enzymen der Atmungskette (Succinat-Dehydrogenase, Cytochrom- c -Reduktase), der in vielen aeroben Organismen am Abbau von Wasserstoffperoxid beteiligten Katalase sowie den zur Monooxygenierung unaktivierter Substrate wichtigen Cytochrom-P450-Enzymen.^[13,21]

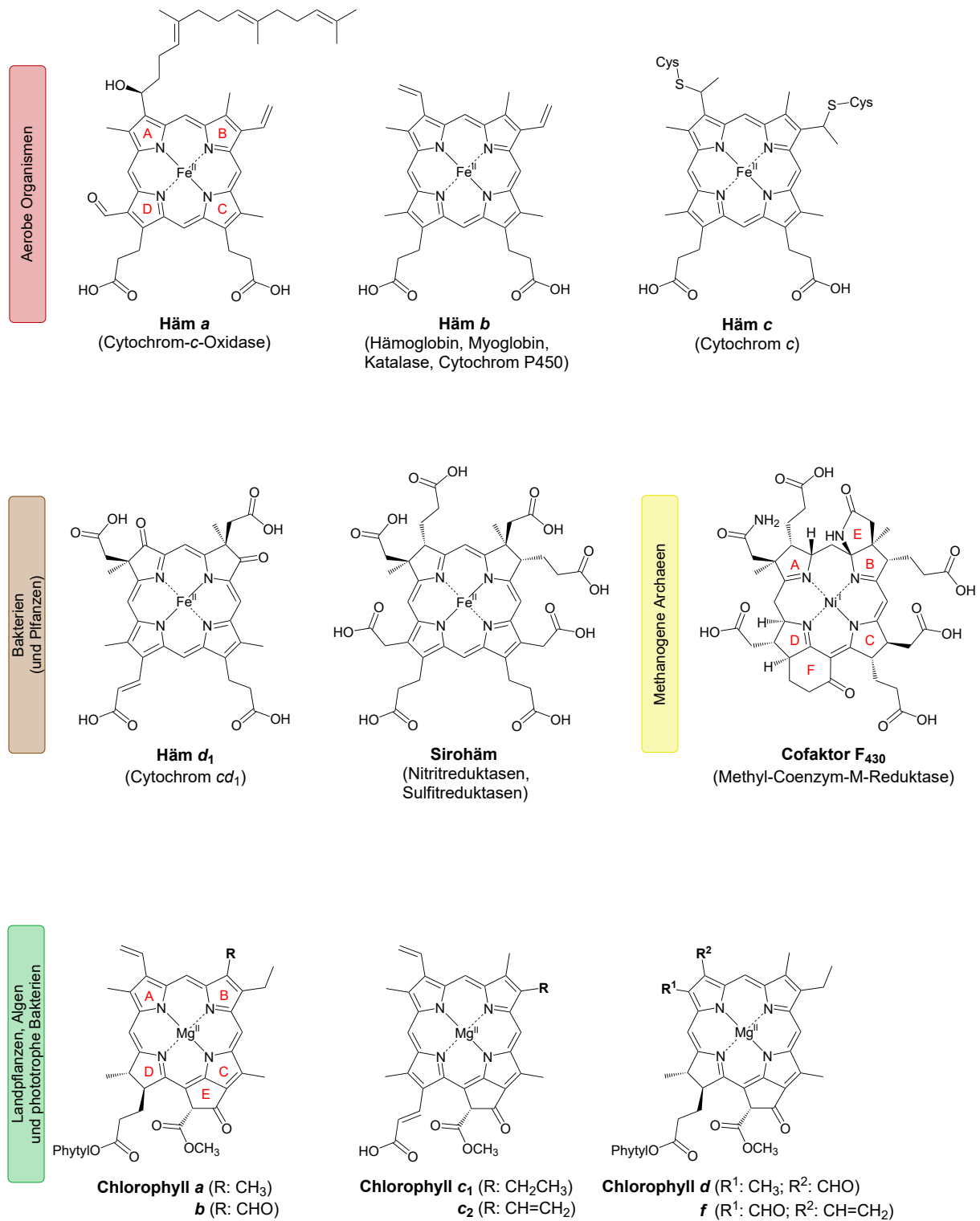


Abbildung 1.2: Übersicht einiger auf Porphyrinderivaten basierender Cofaktoren sowie zugehöriger Proteine, zugeordnet nach Verbreitungsgebieten in der Natur.

Die Fixierung der Häm-Struktur an das zugehörige Protein erfolgt über die axiale Koordination eines Histidin- oder Cysteinatrestes an das Eisenion, kann jedoch wie im Fall des Häm *c* auch über eine kovalente Bindung an Cysteinreste erfolgen.^[22] Die Bindungsknüpfung erfolgt formal über Addition der Thiolgruppe des Cysteins an die Vinylgruppen des Häm *b*. Die ebenfalls von Häm *b* ableitbare Struktur des Häm *a* unterscheidet sich von diesem durch eine am Ring D zum Aldehyd oxidierte Methylgruppe sowie einen an die Vinylgruppe des Rings A addierten Farnesylrest. Als prosthetische Gruppe der Cytochrom-*c*-Oxidase ist Häm *a* ein Bestandteil der mitochondrialen Atmungskette aerober Organismen.^[23]

Unter einigen Bakterien und Pflanzen existieren weitere strukturverwandte Komplexe, wie die auf Isobacteriochlorin basierenden Cofaktoren Häm *d*₁ und Sirohäm. Während die Verbreitung von Häm *d*₁ als prosthetische Gruppe des Enzyms Cytochrom *cd*₁ auf bakterielle Nitritreduktasen beschränkt ist,^[24,25] wurde Sirohäm sowohl in Bakterien als auch Pflanzen gefunden und kommt bei diesen als Cofaktor in Nitritreduktasen sowie Sulfitreduktasen vor.^[26,27]

Strukturell dem Sirohäm verwandt und funktionell von hohem Interesse ist zudem die prosthetische Gruppe Cofaktor F₄₃₀, wenngleich diese gelbe Ni²⁺-basierte Koordinationsverbindung ausschließlich in methanogenen Archaeen nachgewiesen werden konnte. In der aktivierten Form stabilisiert sie den Ni(I)-Oxidationszustand^[28] und ist als Teil des Enzyms Methyl-Coenzym-M-Reduktase maßgeblich an der Methanogenese beteiligt.^[29] Derivate des Cofaktors F₄₃₀ wurden zudem in anaeroben methanotrophen Archaeen gefunden und können dort eine wichtige Rolle bei der chemisch anspruchsvollen Aktivierung von Methan einnehmen.^[30]

Porphyrinbasierte Cofaktoren sind somit in jeder der drei Domänen (Bakterien, Archaeen und Eukaryoten), in welche sich Lebewesen einteilen lassen,^[31] vertreten und jeweils an essenziellen biochemischen Prozessen beteiligt. Hervorgehoben wird die Bedeutung und der mögliche gemeinsame Ursprung dieser Systeme durch die Ausgangsverbindungen der in Abbildung 1.3 schematisch dargestellten Biosynthese. Beginnend mit einfachen Vorläufern wie 5-Amino-4-oxopentansäure wird enzymatisch zunächst das substituierte Pyrrol Porphobilinogen (PBG) gebildet. Vier dieser Verbindungen werden anschließend unter Ab-

spaltung von Ammoniak zum linearen Tetrapyrrol Hydroxymethylbilan polykondensiert, welches enzymkatalysiert zu Uroporphyrinogen III umgesetzt wird, der gemeinsamen makrocyclischen Ausgangsverbindung sämtlicher zuvor diskutierter Cofaktoren. Decarboxylierung der Acetatreste führt über weitere Stufen zu Protoporphyrin IX, der Vorstufe von Hämen, Chlorophyllen und Bacteriochlorophyllen.^[32] Im menschlichen Organismus findet die Synthese des Häms sowohl im Knochenmark als auch in der Leber statt und ist eng an die vorhandenen Mitochondrien geknüpft.^[33] Nach C-Methylierung an den Positionen 2 und 7 der Pyrrolringe A und B kann über Präcorrin 2 die Synthese des Sirohäm, Häm d_1 , Cofaktors F_{430} sowie des auf Corrin basierenden Cobaltkomplexes Coenzym B_{12} erfolgen.^[34]

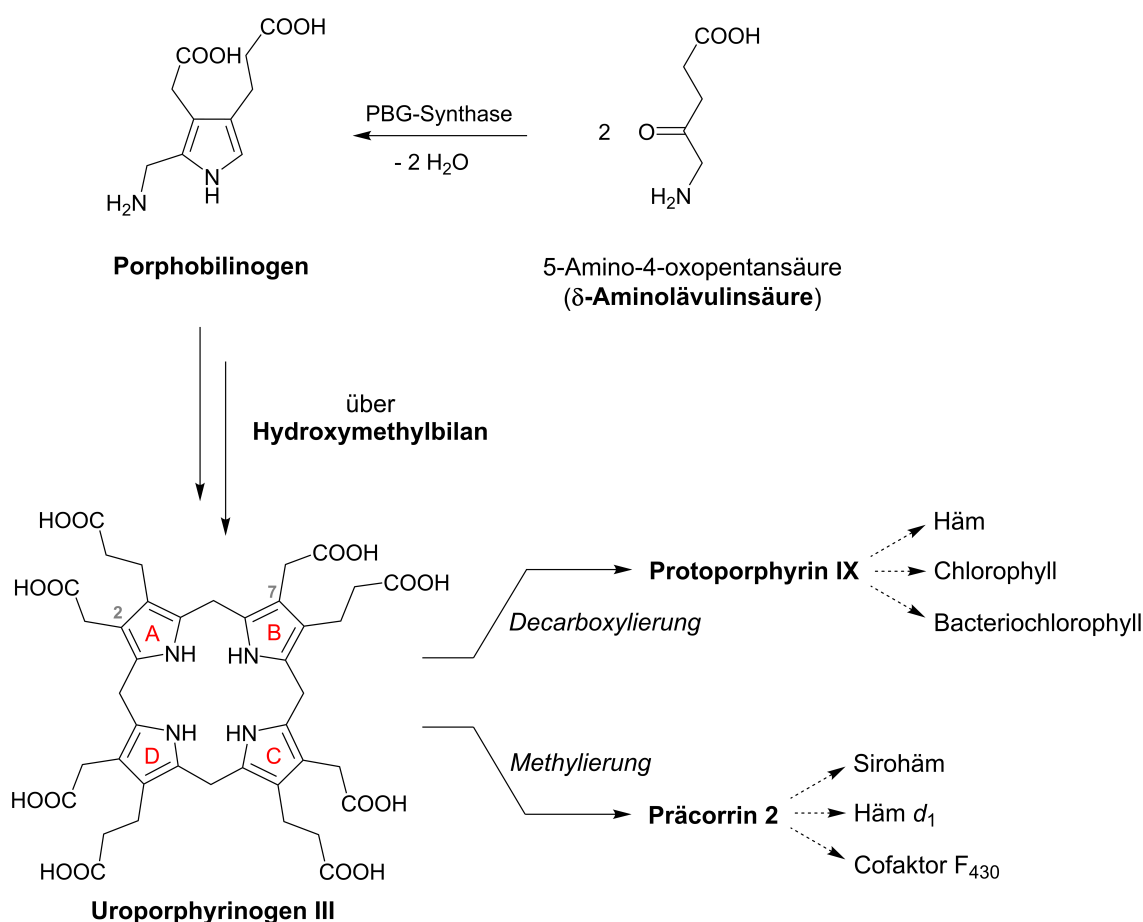


Abbildung 1.3: Schematische Biosynthese ausgewählter porphyrinbasierter Cofaktoren über die gemeinsame Ausgangsverbindung Uroporphyrinogen III.^[32,34]

In Organismen unterliegen die vorgestellten Häme und Chlorophylle jedoch den Leben selbst bezeichnenden Zyklen aus Degeneration und Regeneration. Während die Biosynthese in einem zellulär eingeschränkten sowie durch Enzyme geordneten Umfeld abläuft und in der Literatur bereits umfassend beschrieben ist, kann der Abbau oder unkontrollierte Zerfall der Verbindungen durch externe Faktoren zu vielfältigen Produkten führen.^[35] In höheren Organismen stellt sich somit die Frage nach den zugrundeliegenden Mechanismen und Kaskaden beim Zerfall des Porphyringerüsts sowie möglichen Einflüssen der entstehenden Abbauprodukte auf den Organismus. Im besonderen Fokus dieser Untersuchungen sind beim Menschen die Metaboliten des Abbaus von Häm *b* und ihre möglichen Folgeprodukte.

1.2 Abbauprozesse des Häms im menschlichen Organismus

Unter kontrollierten physiologischen Bedingungen findet der in Abbildung 1.4 dargestellte Abbau des Häms über eine mehrstufige, durch Enzyme katalysierte Reaktionsfolge statt. Eingeleitet durch Hämoxxygenase-1/-2 (HO-1/-2) erfolgt im ersten Schritt unter Freisetzung von Fe^{2+} , Wasser und Kohlenstoffmonoxid die oxidative Öffnung des Porphyrinrings. Das entstehende Biliverdin wird anschließend durch Biliverdinreduktase (BVR) zu Bilirubin reduziert, wobei die zugrundeliegenden Redoxreaktionen der enzymatischen Prozesse stets unter Umsetzung von Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADP) von der reduzierten in die oxidierte Form erfolgen.^[35–38] Das grüne Biliverdin sowie in Verdünnung gelb-orangene Bilirubin gehören als lineare Tetrapyrrole zu den Gallenfarbstoffen und tragen, an die Galle abgegeben, entscheidend zur Farbe derselben bei. Ausgeschieden wird Bilirubin schließlich über Bindung an Albumin und Transport zur Leber, in welcher über die Propionsäurereste eine Konjugation mit löslichkeitsvermittelnder Glucuronsäure erfolgt. Davon ausgehend kann Bilirubin der Galle sowie weiteren Ausscheidungswegen zugeführt werden.^[39–41]

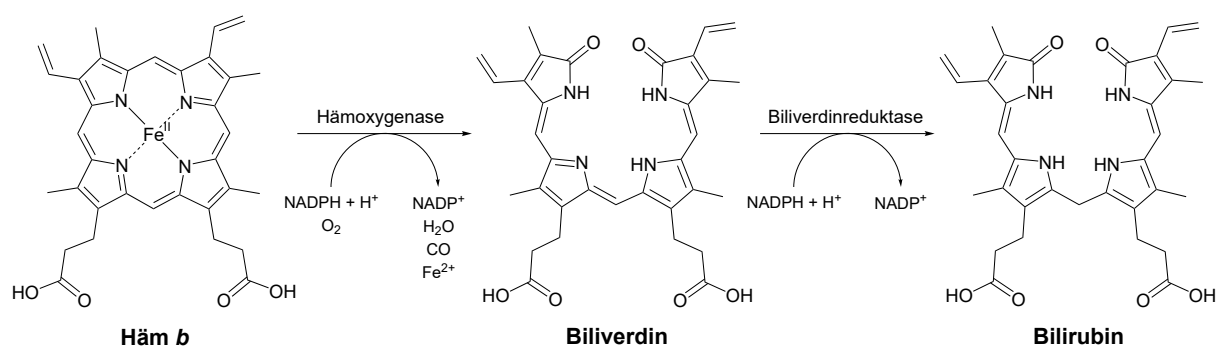


Abbildung 1.4: Enzymatischer Abbau von Häm *b* über Biliverdin zu Bilirubin.

Neben diesen enzymatischen Abbauprozessen des Häms können jedoch in Anwesenheit reaktiver Sauerstoffspezies (ROS, engl. *reactive oxygen species*) konkurrierend oder ergänzend weitere Reaktionen stattfinden, die durch den Zerfall der tetrapyrrolischen Ausgangsverbindungen zu einer Vielzahl niedermolekularer Verbindungen führen.^[42] Bei den

im menschlichen Körper gebildeten ROS handelt es sich vorwiegend um radikalische Sauerstoffspezies wie $\text{O}_2^{\bullet-}$ oder $\text{OH}^{\bullet-}$ und Peroxide. Pathologisch relevant werden diese Verbindungen, wenn das natürliche Gleichgewicht zwischen Bildung von ROS und antioxidativen Schutzmechanismen der Zellen gestört ist. Die Überproduktion von ROS durch einen veränderten Stoffwechsel oder Schädigungen des Gewebes wird als *oxidativer Stress* bezeichnet und kann weitreichende Folgen für den gesamten Organismus haben.^[43] Der Einfluss von H_2O_2 auf den Zerfall des Häms und der enzymatisch gebildeten Metaboliten wurde bereits in den 1930er Jahren durch K. BINGOLD untersucht, wobei dipyrrolische Verbindungen als Abbauprodukte nachgewiesen werden konnten. Unter alkalischen Bedingungen und Reduktion mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ konnten auf einer Dioxypyrrromethen-Struktur basierende Verbindungen erhalten werden, welche nach ihrer charakteristischen Absorptionsbande bei 525 nm als *Pentdyopents* bezeichnet wurden.^[44–47] Die zunächst beim oxidativen Zerfall der Tetrapyrrole gebildeten reduzierbaren Ausgangsverbindungen der *Pentdyopents* wurden schließlich von diesen ausgehend durch H. FISCHER unter dem Begriff *Propentdyopents* (PDPs) zusammengefasst.^[48] Obwohl PDPs bereits früh als Produkte des oxidativen Zerfalls von Bilirubin erkannt worden sind, war die Aufklärung ihrer exakten Struktur sowie Bildung lange ein aktiv beforschtes Problem. Beschrieben wurden die Verbindungen zunächst als formale Wasseraddukte eines 5-((5-Oxo-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-yliden)methyl)-2*H*-pyrrol-2-on Grundgerüsts.^[49–51] Eine Reihe von Experimenten zur Strukturaufklärung dieser dipyrrolischen Systeme erfolgte in den 1980er Jahren durch R. BONNETT *et al.*, welche durch Untersuchungen von Wasser- und Methanoladdukten wichtige Beiträge zur Aufklärung der gebildeten Regio- und Konformationsisomere lieferten.^[52–55] Die vollständige Strukturaufklärung der vier in Abbildung 1.5 dargestellten, durch Oxidation von Bilirubin mit H_2O_2 erhaltenen *Z*-PDPs gelang schließlich 2016 durch M. RITTER *et al.* und stellt einen wichtigen Schritt bei der Erforschung von Intermediaten des Bilirubinabbaus in Anwesenheit von ROS dar. Gezeigt werden konnte in diesem Zusammenhang auch das in wässriger Lösung vorliegende Gleichgewicht regioisomerer Formen in Abhängigkeit der Position der Hydroxygruppe.^[56]

Unter stark oxidierenden Reaktionsbedingungen konnten neben den dipyrrolischen PDPs auch monopyrrolische Verbindungen gefunden werden, die „Endprodukte“ des oxidativen

Abbaus von Bilirubin (BOXes, engl. *bilirubin oxidation end products*). Isoliert und charakterisiert wurde diese Gruppe von Abbauprodukten erstmals durch K. R. KRANC *et al.* nach Umsetzung von Bilirubin mit einer 30 %igen wässrigen Lösung von H_2O_2 unter Lichtausschluss. Beschrieben wurde in diesem Kontext die Bildung der in Abbildung 1.5 dargestellten monopyrrolischen Abbauprodukte Z-BOX A, Z-BOX B und 3-Methyl-4-vinylmaleimid (MVM). Die zunächst durch *in vitro* Oxidation von Bilirubin gefundenen BOXes wurden daraufhin auch über ihre Retentionszeiten im HPLC-Profil (engl. *high performance liquid chromatography*) in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) von Patienten nach einer Subarachnoidalblutung (SAB) nachgewiesen. Sie werden unter bestimmten Bedingungen folglich auch im menschlichen Organismus gebildet.^[57] Im Folgenden wurden zudem Methoden zur Detektion der Z-BOXes A und B im menschlichen Blutserum entwickelt und konnten ebenfalls in Proben gesunder Personen nachgewiesen werden, wenngleich in deutlich geringeren Konzentrationen. Gezeigt wurde in diesem Zusammenhang auch die durch Bestrahlung mit Sonnenlicht einsetzende Photoisomerisierung der Verbindungen zu den entsprechenden *E*-Isomeren unter Konfigurationsänderung an der exocyclischen Doppelbindung, weshalb für die von Bilirubin ausgehende Präparation und weitere Probenverarbeitung der Ausschluss von Licht ein wichtiges Kriterium für den Erhalt isomerenreiner Verbindungen ist.^[58]

Mit der Isolierung und Charakterisierung von Z-BOX C gelang durch M. RITTER *et al.* der Nachweis eines weiteren monopyrrolischen Produkts des oxidativen Bilirubinabbaus, welches zudem auch in menschlichen Gallenproben gefunden werden konnte. Strukturell Z-BOX B verwandt, unterscheidet sich die Verbindung nur durch Anwesenheit eines Propionsäurerests statt einer Vinylgruppe an der entsprechenden Position.^[59] In einem analogen Verhältnis zu MVM steht Hämatinsäure, welche bereits früh als Produkt des oxidativen Hämabbaus erkannt wurde.^[60,61] Bislang ist nicht vollständig geklärt, welche Intermediate bei der Bildung von BOXes durch den oxidativen Zerfall des Bilirubins auftreten und welche weiteren Abbaumechanismen schließlich zu diesen monopyrrolischen Produkten führen. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass PDPs zu dieser Gruppe von Intermediaten gehören und eine weitere Umsetzung von Z-PDP A1/2 mit H_2O_2 zur Bildung von Z-BOX A, die Umsetzung von Z-PDP B1/2 hingegen zu Z-BOX B führt.^[56]

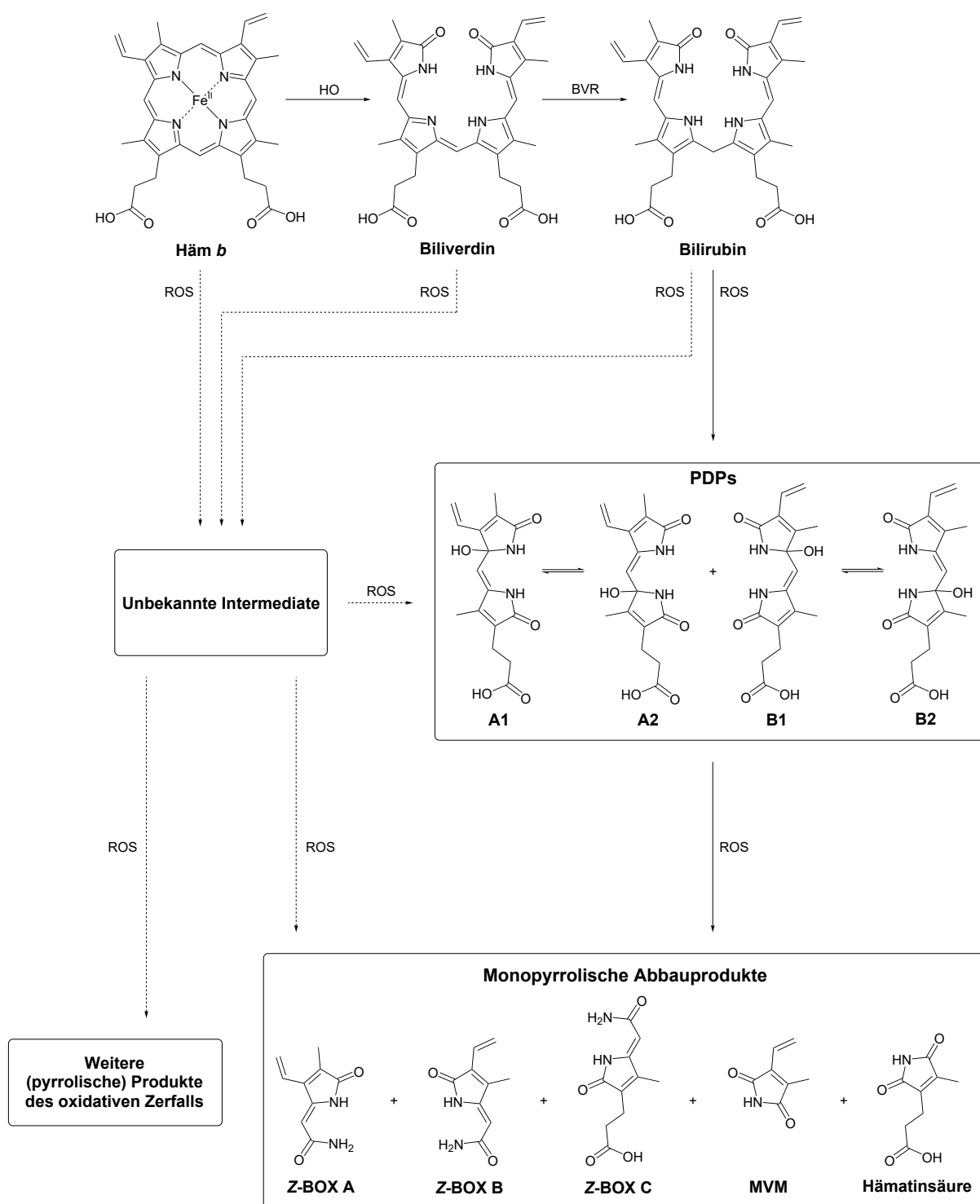


Abbildung 1.5: Übersicht des oxidativen Abbaus von Häm *b* zu di- und monopyrrolischen Produkten. Gestrichelte Pfeile zeigen mögliche, bislang jedoch unbekannte Abbaupfade unter Einwirkung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS). HO = Hämoxxygenase, BVR = Biliverdinreduktase.

Die Bildung von Z-BOX C konnte unter identischen Bedingungen bei allen der vier dargestellten PDP-Isomere beobachtet werden, findet bemerkenswerterweise jedoch bevorzugt ausgehend von den Verbindungen B1 und B2 statt. Die postulierten Mechanismen, welche zu Z-BOX A - C als (End-)Produkte des Abbaus führen, beinhalten die Bildung der Amidgruppe unter oxidativer Öffnung des benachbarten Pyrrolrings, unter Erhalt der Z-Isomerie der dipyrrolischen Vorstufen. Die Öffnung erfolgt dabei unspezifisch an einem der Pyrrolringe, wobei jedoch - wie für die Bildung von Z-BOX C beschrieben - von einem gewissen Einfluss der Substituenten auf die Selektivität der Reaktion ausgegangen werden kann. Verglichen mit der *in vitro* Oxidation von Bilirubin liefert der oxidative Abbau von PDPs unter identischen Bedingungen jedoch geringere Ausbeuten von BOXes, was die Existenz weiterer, nicht über die dargestellten PDPs verlaufender Abbauprozesse des Bilirubins nahelegt.^[59]

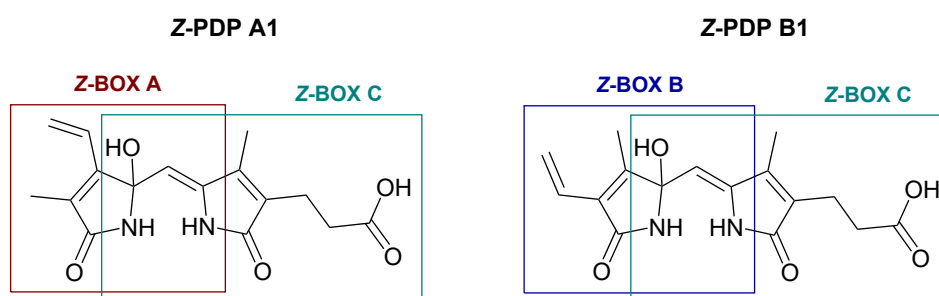
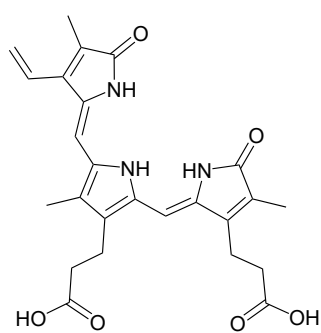


Abbildung 1.6: Exemplarische Darstellung von Z-PDP A1 und B1 als Intermediate bei der Bildung von Z-BOX A, B und C unter Öffnung des jeweils benachbarten Pyrrolrings.

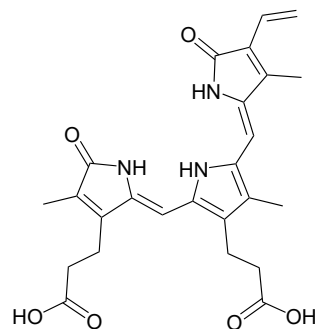
Bezieht man zudem den oxidativen Abbau von Biliverdin oder eine dem enzymatischen Abbau vorgeschaltete Reaktion des Häms mit ROS ein, ergeben sich wie in Abbildung 1.5 dargestellt weitere denkbare Pfade, die über verschiedene Intermediate ebenfalls zu den beschriebenen oder bislang noch unbekannten monopyrrolischen Produkten führen könnten. Mögliche intermediär auftretende Verbindungen solcher Abbauprozesse sind tripyrrolische Systeme, zu denen die in Abbildung 1.7 dargestellten Biotripyrrine a und b gehören, welche aus dem Urin gesunder Menschen isoliert und im Anschluss charakterisiert werden konnten.^[62,63] Anhand von Versuchen an Ratten konnte zudem eine erhöhte Bildung der Biotripyrrine unter stimuliertem oxidativem Stress nachgewiesen werden, weshalb diese Verbindungen bereits als Produkte des oxidativen Bilirubinabbaus in Betracht gezogen

wurden.^[64] Die direkte Reaktion von Häm *b* mit ROS wurde durch W. H. SCHAEFER *et al.* untersucht, wobei nach der Umsetzung mit einer 5 %igen wässrigen Lösung von H_2O_2 sowie Methylierung der Abbauprodukte durch einen Überschuss des MEERWEIN-Salzes $(\text{H}_3\text{C})_3\text{OBF}_4$ neben MVM und Hämatinsäure auch vier dipyrrolische Verbindungen gefunden werden konnten. Anhand NMR-spektroskopischer (engl. *nuclear magnetic resonance*) sowie massenspektrometrischer Charakterisierung wurden die in Abbildung 1.7 dargestellten Strukturen der PDPs 1-4 abgeleitet, welche neben den methylierten Varianten der zuvor beschriebenen PDPs A1 und B2 weitere Derivate mit zwei Propionsäuremethylestergruppen (PDP 1) oder zwei Vinylgruppen (PDP 4) enthalten.^[65]

Tripyrrolische Abbauprodukte

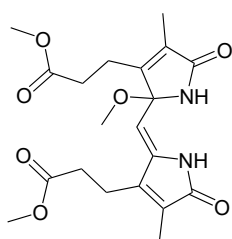


Biotripyrrin a

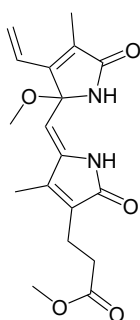


Biotripyrrin b

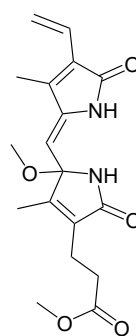
Weitere PDPs



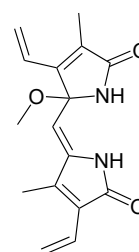
PDP 1



PDP 2



PDP 3



PDP 4

Abbildung 1.7: Strukturen von Biotripyrrin a und b als Beispiele für tripyrrolische Abbauprodukte sowie der nach oxidativem Abbau von Häm *b* mit H_2O_2 und anschließender Methylierung durch W. H. SCHAEFER *et al.* beschriebenen PDPs 1-4.^[63,65]

Da der Abbau von Häm *b* mit H_2O_2 zur Bildung ähnlicher Mengenverhältnisse der PDPs 1-4 führt, kann unter den gewählten Reaktionsbedingungen ein eher unselektiver Zerfall des Porphyringerüsts angenommen werden. Bislang ist jedoch ungewiss, ob derartige Abbauprozesse durch direkte Reaktion des Häms mit ROS auch in Organismen unter den Bedingungen des oxidativen Stresses vorkommen.

Der weitere oxidative Abbau von Biotripyrrin a/b oder den (nicht methylierten) PDPs 1 und 4 zu bekannten oder neuartigen BOXes wurde bislang nicht beschrieben, unter Annahme analoger Abbaumechanismen stellen sie jedoch potenzielle Zwischenprodukte bei der Bildung dieser Gruppe monopyrrolischer Verbindungen dar und können folglich als Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen betrachtet werden.

1.3 Biologische Bedeutung von Abbauprodukten des Bilirubins

Als biologisch aktive Verbindungen wurden BOXes bereits im Zuge ihrer erstmaligen Isolierung und Charakterisierung durch K. R. KRANC *et al.* erkannt. In diesem Kontext wurde ein Zusammenhang zwischen der Bildung monopyrrolischer Abbauprodukte des Bilirubins und der pathologischen Verengung von Blutgefäßen nach einer Subarachnoidalblutung mit einhergehendem oxidativen Stress hergestellt.^[57] Dabei handelt es sich um eine spezielle Form des Schlaganfalls, welche durch Eindringen von Blut in den mit Cerebrospinalflüssigkeit gefüllten Subarachnoidalraum zwischen *Arachnoidea* (Spinnegewebshaut) und *Pia mater* (weiche Hirnhaut) gekennzeichnet ist (Abb. 1.8). Auslöser einer solchen Blutung sind aufgrund von Aneurysmen oder äußeren Einflüssen einreißende Blutgefäße im Gehirn.^[66,67]

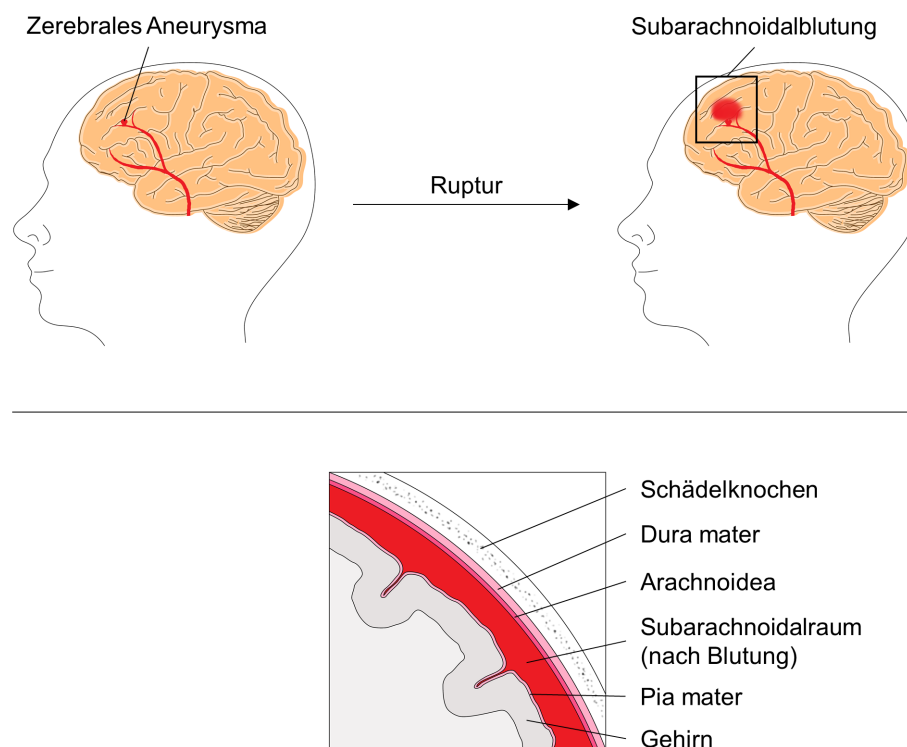


Abbildung 1.8: Oben: Schematische Darstellung einer Subarachnoidalblutung nach Ruptur eines zerebralen Aneurysmas.

Unten: Darstellung des Subarachnoidalraums und umgebender Hirnhäute im Schädelquerschnitt (Größenverhältnisse nicht proportional).^[67,68]

Das plötzliche Auftreten einer SAB ist für etwa 5% aller dokumentierten Schlaganfälle verantwortlich und betrifft jährlich 7-10 von 100.000 Personen.^[69] Gegenüber den häufiger auftretenden, auf eine unzureichende Durchblutung von Hirnarealen zurückführbaren ischämischen Schlaganfällen zeichnen sie sich jedoch durch eine deutlich erhöhte Mortalitätsrate aus und betreffen einen im Durchschnitt jüngeren Personenkreis (<60 Jahre bei erstmaliger SAB).^[70,71] Trotz maßgeblicher Verbesserungen bei der Erkennung einer SAB und anschließender medizinischer Behandlung in den vergangenen 20 Jahren liegt die Mortalitätsrate bei etwa 40% innerhalb von 30 Tagen nach dem Ereignis.^[72,73] Patienten, die den Vorfall überleben, leiden zudem oft unter den irreparablen neurologischen Schäden, welche als unmittelbare oder zeitlich verzögerte Konsequenz der SAB auftreten. Die daraus resultierenden physischen und psychischen Defizite können die Lebensqualität der Betroffenen beträchtlich senken und die Fähigkeit, ein eigenständiges Leben zu führen, stark einschränken. In Anbetracht des verhältnismäßig geringen Durchschnittsalters für das Auftreten einer SAB ist zudem mit weitreichenden Folgen für das familiäre und soziale Umfeld der betroffenen Personen zu rechnen, welche für Jahre oder gar auf Lebenszeit durch die Konsequenzen des Schlaganfalls gezeichnet sein können.^[74–77]

Die infolge einer SAB auftretenden pathologischen Ereignisse im Gehirn werden unterteilt in frühe, innerhalb von 72 h auftretende Schädigungen des Gewebes durch Erhöhung des intrakraniellen Drucks, verringerten zerebralen Blutfluss, Entzündungen sowie Schädigungen der Blut-Hirn-Schranke und verzögerte Komplikationen, welche erst innerhalb von 3-14 Tagen nach der Initialblutung auftreten und etwa 30% der Patienten betreffen.^[78,79] Als primäre Ursache dieses zeitlich verzögerten Anstiegs der Mortalität und erneuter neuronaler Schädigung wird die Ausbildung zerebraler Vasospasmen betrachtet, einer krampfartigen Kontraktion der Arterien unter Verringerung der Blutversorgung betroffener Areale des Gehirns.^[80] Die daraus resultierende Unterversorgung führt zu weiteren lebensbedrohlichen Schädigungen des Gewebes mit schwerwiegenden Konsequenzen für die kognitive Leistungsfähigkeit der Personen, welche auch die verzögerten Folgen einer SAB überleben.^[81–83]

Bislang gibt es keine allgemein wirksame Methode, die Ausbildung zerebraler Vasospasmen zu verhindern oder rückgängig zu machen.^[84–87] Für die Entwicklung neuer Thera-

piemöglichkeiten zur Verbesserung der Prognose von Patienten, welche die ersten 72 h nach einer SAB überlebt haben, ist es notwendig, die Ursachen dieses Vorgangs detailliert zu verstehen und mögliche Ansätze für eine Intervention auf molekularer Ebene zu finden. Eine entscheidende Rolle könnte in diesem Kontext den Abbauprodukten des Häms zukommen, welche induziert durch die Bedingungen des oxidativen Stresses nach einer SAB vermehrt gebildet werden und, wie in Abschnitt 1.2 beschrieben, durch weitere Zerfallskaskaden zu monopyrrolischen Verbindungen führen.^[88] Eine mögliche Korrelation zeigt der Vergleich von Bilirubin- und BOX-Konzentrationen in der CSF von SAB-Patienten mit ausgebildetem Vasospasmus gegenüber solchen ohne diese verzögerten Komplikationen (Tab. 1.1). Dabei wurden bei Patienten mit Vasospasmus neben erhöhtem oxidativen Stress auch deutlich erhöhte Konzentrationen des Bilirubins sowie der gebildeten BOXes festgestellt (Konzentration c_{BOXes} abgeschätzt auf 1,2-1,4 μM durch Kopplung von HPLC mit Ultraviolett(UV)-Spektroskopie; keine definierte Verbindung).^[89,90] Die vasokonstriktive Wirkung von BOXes wurde daher nach ihrer erstmaligen Isolierung aus dem Produktgemisch der *in vitro* Oxidation von Bilirubin umfassend untersucht.

Patient	Geschlecht	Alter [Jahre]	Vasospasmus	Bilirubin [$\frac{\mu\text{mol}}{\text{L}}$]	BOXes [$\frac{\mu\text{mol}}{\text{L}}$]
1	m	42	ja	26,8	1,31
2	m	45	ja	34,5	1,37
3	m	50	ja	30,9	1,23
4	w	46	ja	24,4	1,40
5	m	46	ja	27,1	n.d.
6	w	52	×	5,74	n.d.
7	w	43	×	7,03	0,03
8	m	52	×	6,12	n.d.
9	m	32	×	5,66	0,007
10	m	63	×	5,21	0,02

Tabelle 1.1: Auswahl der durch G. J. PYNE-GEITHMAN *et al.* anhand von Patienten nach Subarachnoidalblutung beschriebenen Korrelation zwischen dem Auftreten zerebraler Vasospasmen und erhöhter Konzentration von Bilirubin sowie BOXes in der Cerebrospinalflüssigkeit.^[89] m = männlich, w = weiblich, n.d. = nicht detektierbar.

Anhand der Verringerung des arteriellen Gefäßdurchmessers im Gehirn von Ratten nach der Applikation von BOXes konnte der vasokonstriktive Effekt dieser Verbindungen bereits durch *in vivo* Experimente direkt beobachtet werden, während die Applikation von Bilirubin unter vergleichbaren Bedingungen keinen Einfluss auf die Ausbildung von Vasospasmen zeigte.^[91] Die Wirkung von BOXes auf die Ausdehnung zerebraler Arterien und glatter Gefäßmuskulzellen im Besonderen wurde durch J. F. CLARK *et al.* eingehend untersucht und beschrieben, wobei ein direkter Zusammenhang zwischen der Produktion dieser Verbindungen nach einer SAB und der Pathogenese (oder zumindest Verstärkung bereits vorhandener) zerebraler Vasospasmen postuliert wurde.^[92–96] Ferner konnte gezeigt werden, dass durch BOXes die Funktionalität von Ca^{2+} - und spannungsabhängigen Kaliumkanälen (Slo1 BK) gehemmt wird, welche über die Regulation des Tonus glatter Gefäßmuskulzellen direkten Einfluss auf die Konstriktion zerebraler Arterien haben.^[97] Den zuvor beschriebenen Versuchen ist jedoch gemein, dass zur Untersuchung der biologischen Aktivität, aufgrund fehlender synthetischer Methoden, keine reinen Verbindungen verwendet wurden, sondern ein Gemisch nicht näher beschriebener Verhältnisse aus Z-BOX A, Z-BOX B und MVM, welches durch Extraktion nach *in vitro* Oxidation von Bilirubin erhalten wurde.

Eine gezielte Untersuchung der biologischen Aktivität von Z-BOX A und B konnte daher erst nach Etablierung neuer, totalsynthetischer Zugangswege zu diesen Verbindungen erfolgen.^[98,99] Anhand von Hirnschnitten des visuellen Cortex von Mäusen wurde daraufhin gezeigt, dass Z-BOX A im Vergleich beider Regioisomere erhöhte vasokonstriktive Eigenschaften besitzt. Nach der Applikation einer 5 μM Lösung von Z-BOX A konnte über den Zeitraum von 60 min eine Konstriktion der zerebralen Arterien um $10,0 \pm 0,9\%$ beobachtet werden, welche jedoch deutlich unter der des extrahierten Produktgemisches der *in vitro* Oxidation von Bilirubin liegt ($31,5 \pm 9,4\%$ nach 15 min).^[100] Neben den untersuchten Verbindungen muss es folglich weitere Komponenten oder additive Effekte geben, die einen Einfluss auf den arteriellen Durchmesser haben.^[101] In jüngeren Untersuchungen wurden daher die in der CSF von SAB-Patienten enthaltenen BOXes und PDPs erstmals über Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie Methoden (LC-MS) quantifiziert und mit Kontrollproben gesunder Probanden verglichen. Neben erhöhten Z-BOX A/B Konzentra-

tionen ($0,03 \pm 0,03 \mu\text{M}$; $n_{\text{Patient}} = 9$; $n_{\text{CSF}} = 34$) wurden auch deutlich erhöhte Werte für die Z-PDP A/B Konzentration ($0,76 \pm 0,40 \mu\text{M}$; $n_{\text{Patient}} = 11$; $n_{\text{CSF}} = 62$) in der CSF von Patienten nach einer SAB festgestellt. Die Konzentration in den Kontrollproben befand sich hingegen unterhalb der Detektionsgrenze von 2,5 nM. Analog zu den zuvor beschriebenen Experimenten konnte an Hirnschnitten von Mäusen eine durch PDPs induzierte konzentrationsabhängige Vasokonstriktion nachgewiesen werden, wobei Z-PDP A1/2 offenbar größere Auswirkungen auf den arteriellen Durchmesser haben als die regioisomeren Formen Z-PDP B1/2.^[102] Die gegenüber BOXes deutlich erhöhte Konzentration von PDPs in der CSF kombiniert mit den vasokonstriktiven Eigenschaften dieser Verbindungen legen folglich eine hervorgehobene Rolle der PDPs bei der Ausbildung/Verstärkung zerebraler Vasospasmen nahe. Fraglich bleibt jedoch, ob es in direkter Peripherie der Blutung oder durch Akkumulation im Gewebe zu lokalen Konzentrationsunterschieden der Abbauprodukte kommt - also wie repräsentativ die in der CSF gefundenen Konzentrationen für das Geschehen in unmittelbarer Nähe der von Vasospasmen betroffenen Gefäße sind. Im Zusammenhang mit dem Krankheitsbild der Cholestase (Gallestauung) wurde weiterhin die Wirkung von Z-BOX A und B auf die Funktion der Leber untersucht. Die Verbindungen konnten in erhöhten Konzentrationen im Blutplasma von Patienten mit akutem Leberversagen durch Cholestase nachgewiesen werden und zeigten deutliche Unterschiede bei der Wirkung sowie Pharmakokinetik in den getesteten Modellen. So ließ sich nach Applikation von Z-BOX A eine Veränderung der Morphologie von kultivierten Leberzellen feststellen, welche durch Z-BOX B nicht ausgelöst wurde. Bemerkenswert ist zudem, dass nach Injektion äquimolarer Mengen beider Isomere in Wistar-Ratten lediglich Z-BOX A in größeren Mengen über die Galle ausgeschieden wurde, es folglich strukturabhängige Unterschiede bei der Metabolisierung/Exkretion dieser Verbindungen gibt.^[103] Für Z-BOX C, MVM oder neuartige BOXes zum Studium der Struktur-/Wirkungsbeziehung (SAR) dieser Familie von Naturstoffen sind bislang keine totalsynthetischen Zugangsmöglichkeiten beschrieben. Weiterführende Experimente zur Aufklärung der biologischen Aktivität monopyrrolischer Hämabbauprodukte erfordern daher die Entwicklung neuer synthetischer Zugangswege, über welche die Verbindungen in hoher Reinheit und ausreichenden Mengen zur Verfügung gestellt werden können.

1.4 Zugangswege für monopyrrolische Produkte des oxidativen Hämabbaus

Monopyrrolische Abbauprodukte des Häms und seiner Metaboliten wurden wie bereits in Abschnitt 1.2 beschrieben zunächst über die Oxidation von Bilirubin mit wässrigen H_2O_2 -Lösungen verschiedener Konzentration zugänglich gemacht. Nach Extraktion mit Chloroform konnte auf diese Weise ein Produktgemisch aus BOX A, BOX B und MVM erhalten werden, wobei Ausbeuten von lediglich $<5\%$ erreicht wurden.^[57,85] Die Isolierung von Z-BOX A und B mittels Umkehrphasen(RP)-HPLC aus dem Produktgemisch lieferte jeweils $\sim 1\%$ Ausbeute. Ebenfalls problematisch sind die unterschiedlichen und schlecht einstellbaren Mischungsverhältnisse, in welchen die Produkte nach der *in vitro* Oxidation von Bilirubin vorliegen, weshalb die gezielte Synthese einer der Verbindungen mit dieser Methode nach bisherigem Kenntnisstand nicht möglich ist. Lediglich die Bildung von MVM konnte nach Zugabe von FeCl_3 oder erhöhten H_2O_2 -Konzentrationen deutlich gesteigert werden, wodurch Ausbeuten von $\sim 5\%$ erreicht wurden.^[90]

In diesem Kontext wurden durch M. KLOPFLEISCH sowie R. A. SEIDEL *et al.* Totalsynthesen für Z-BOX A und Z-BOX B entwickelt, über welche die Verbindungen in isomerenreiner Form und größeren Mengen zugänglich sind.^[98,99] Die in Abbildung 1.9 dargestellte Syntheseroute zeigt die erforderlichen Reaktionsschritte für die Synthese von Z-BOX A und B in sechs Stufen, ausgehend von 3-Brom-4-methylfuran-2,5-dion (**1**). Durch eine WITTIG-Reaktion mit Methyl(triphenylphosphoranylidene)acetat werden zunächst die γ -Alkylidenbutenolide **2** und **3** erhalten und nach chromatographischer Trennung über fünf analoge Synthesestufen zu den entsprechenden Regioisomeren Z-BOX A (**12**) und B (**13**) umgesetzt. Ringtransformation von **2** und **3** durch Umsetzung mit Ammoniumacetat in refluxierender Essigsäure liefert die korrespondierenden Alkylidenpyrrolone **4** und **5**. Die Funktionalisierung der Verbindungen erfolgt über eine SUZUKI-MIYaura-Kreuzkupplungsreaktion, welche unter Umsetzung von Kaliumvinyltrifluoroborat die Einführung einer Vinylgruppe in hohen Ausbeuten ermöglicht (84% **6**; 68% **7**). Hydrolyse der Methylesterfunktion, Synthese der entsprechenden Carbonsäurechloride und deren Umsetzung mit Ammoniak in THF liefert schließlich die Amide **12** und **13**.

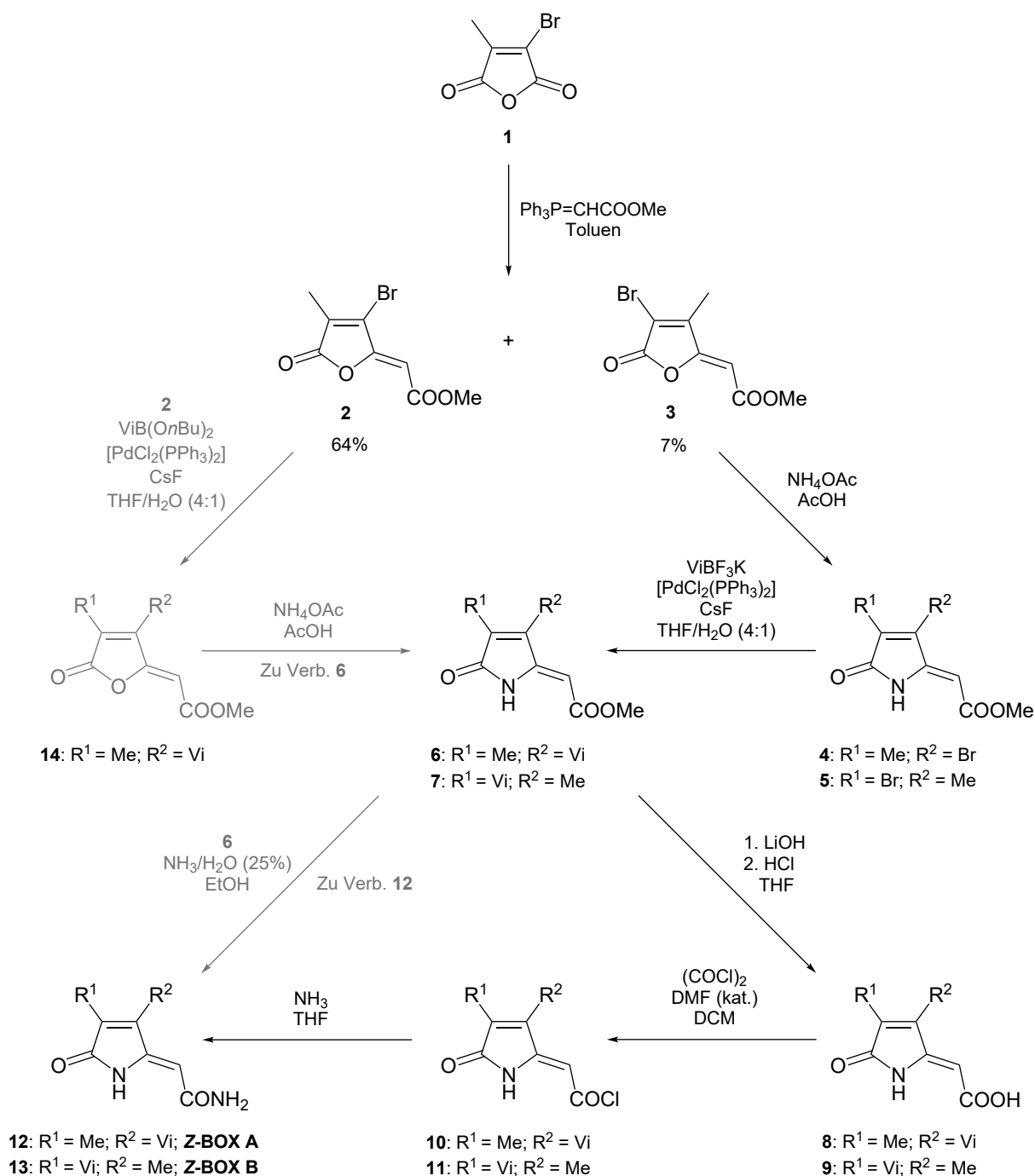


Abbildung 1.9: Reaktionsschema der Totalsynthesen von Z-BOX A und Z-BOX B ausgehend von 3-Brom-4-methylfuran-2,5-dion (**1**). Grau: Alternative Syntheseroute für Z-BOX A über vier oder sechs Stufen.^[98,99] Ac = Acetyl, *n*Bu = *n*-Butyl, Et = Ethyl, Me = Methyl, Ph = Phenyl, Vi = Vinyl; DCM = Dichlormethan, DMF = *N,N*-Dimethylformamid, THF = Tetrahydrofuran; kat. = katalytisch, Verb. = Verbindung.

Für die Synthese von Z-BOX A wurden zudem einige alternative Syntheseschritte beschrieben. So kann ausgehend von **2** mittels SUZUKI-MIYAJIMA-Kupplung zunächst die Synthese von **14** erfolgen, mit anschließender Umsetzung zu **6** durch Ringtransformation. Diese Variante resultierte jedoch in geringeren Ausbeuten als die zuvor beschriebene Vorgehensweise mit umgekehrter Reihenfolge der synthetischen Schritte. Weiterhin ist die direkte Umsetzung von **6** zu **12** durch Ammonolyse des Methylesters mit einer 25%igen Ammoniaklösung in Ethanol zwar möglich, liefert jedoch nach einer deutlich längeren Reaktionszeit von 3 Wochen geringere Ausbeuten als der dreistufige Pfad über ein Carbonsäurechlorid.

Gemäß der im ersten Schritt erhaltenen unterschiedlichen Verhältnisse von **2** und **3** unterscheiden sich die Gesamtausbeuten der beschriebenen Totalsynthesen jedoch deutlich (13% **12**; 2% **13**; sechs Stufen). Die geringe Ausbeute von Z-BOX B war daher Anlass zur Suche nach neuen Syntheserouten, über welche die Verbindung unter Erhalt der umfangreichen Möglichkeiten zur Funktionalisierung durch Kreuzkupplungsreaktionen effizienter zugänglich gemacht werden kann. Ausgangspunkt dieser durch J. TRABER eingeleiteten Arbeiten ist die in Abbildung 1.10 dargestellte Synthese eines geeigneten α -Hydroxy- γ -alkylidenbutenolids über die Cyclisierung eines 1,3-Bis-silylenolethers mit Oxalylchlorid. Die Synthese von γ -Alkylidenbutenoliden über (maskierte) 1,3-Dicarbonyldianionen ist in der Literatur bereits umfassend beschrieben worden und erlaubt die Darstellung einer hohen Bandbreite solcher Verbindungen.^[104–107] Vorteilhaft für die weitere Umsetzung zu Z-BOXes ist zudem die hohe Stereoselektivität der Reaktion, in Abhängigkeit vom sterischen Anspruch des Substituenten zwischen Hydroxygruppe und exocyclischer Doppelbindung. So genügt eine Methylgruppe in der entsprechenden Position, um das Z-Isomer von **15** mit sehr hoher Selektivität ($E/Z < 2:98$) und Literaturausbeuten von 70–80% zu erhalten.^[108]

Die Möglichkeit zur Funktionalisierung durch SUZUKI-MIYAJIMA- oder STILLE-Kupplungen wurde anhand einiger Beispiele zur Synthese ausgewählter Naturstoffe bereits demonstriert, wobei jedoch stets Triflat als Abgangsgruppe gewählt wurde.^[109–112] Kreuzkupplungen von γ -Alkylidenbutenoliden mit schlechteren Abgangsgruppen, wie Tosylat **17** oder entsprechenden Derivaten, wurden bislang nicht beschrieben und sind daher im

Rahmen der Promotion von J. TRABER eingehender untersucht worden. Bei den getesteten Reaktionen zur Einführung einer Vinylgruppe konnten ausgehend von **16** jedoch nur geringe Ausbeuten erzielt werden, bedingt durch Bildung von Nebenprodukten sowie Zersetzung der Ausgangsverbindung unter den nötigen Reaktionsbedingungen. Verbindung **17** führte in keiner der beschriebenen Reaktionen zu nachweisbaren Mengen des angestrebten Kupplungsproduktes, erwies sich verglichen mit **16** jedoch als stabiler unter den in Abbildung 1.9 dargestellten Bedingungen einer SUZUKI-MIYAUURA-Reaktion mit Kaliumvinyltrifluoroborat.^[113]

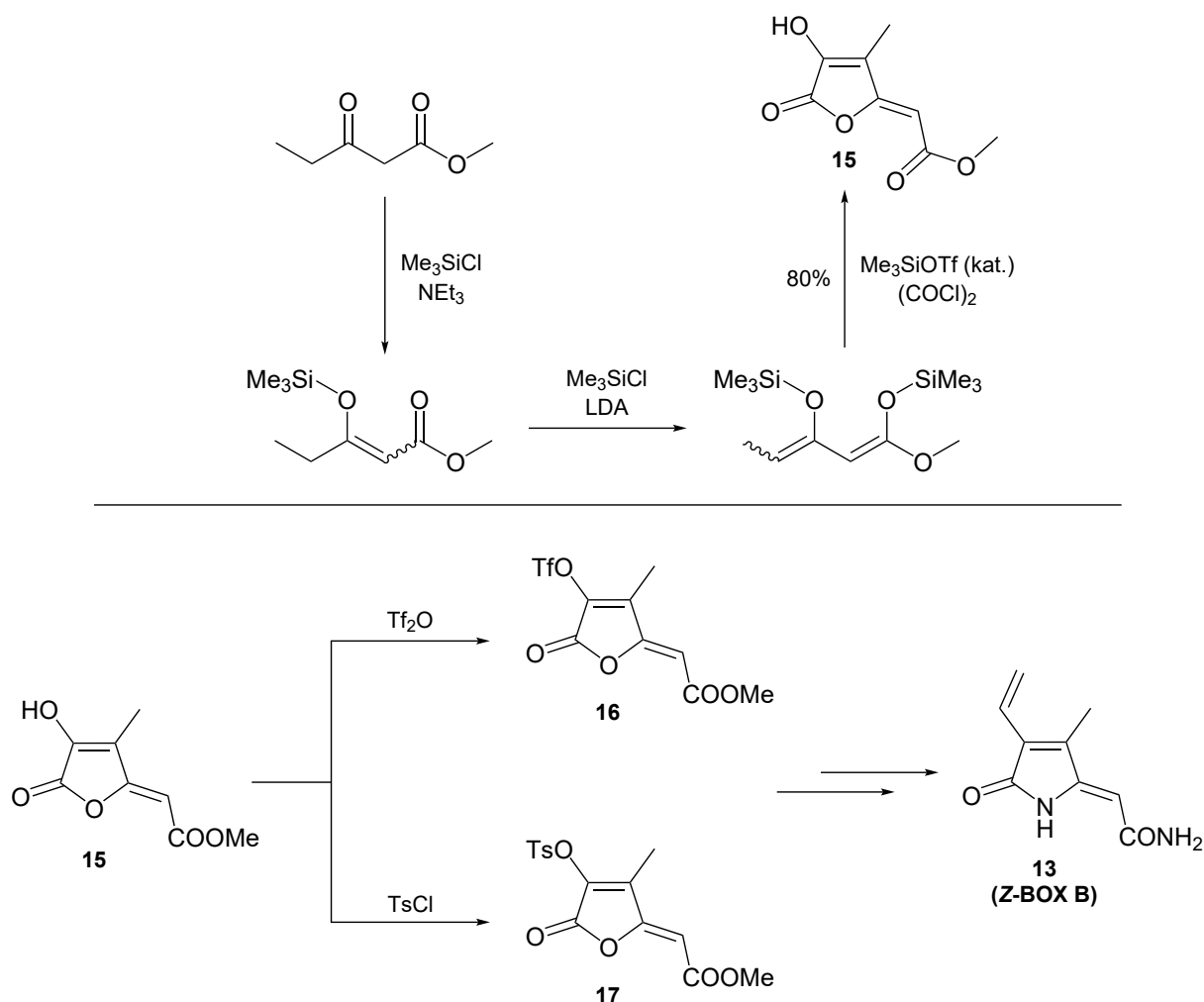


Abbildung 1.10: Oben: Durch P. LANGER *et al.* beschriebene Synthese des α -Hydroxy- γ -alkylydenbutenolids **15**, ausgehend von Methyl-3-oxopentanoat.^[108]

Unten: Transformation der Hydroxygruppe von **15** in geeignete Abgangsgruppen für Kreuzkupplungsreaktionen, im Hinblick auf die weitere Umsetzung zu Z-BOX B.^[113] Et = Ethyl, Me = Methyl, Tf = Triflyl, OTf = Triflat, Ts = Tosyl; LDA = Lithiumdiisopropylamid; kat. = katalytisch.

Einige der durch J. TRABER untersuchten Möglichkeiten zur Synthese von **18** für die weitere Umsetzung zu Z-BOX B sind in Tabelle 1.2 zusammengefasst. Nach Umsetzung von **16** über eine zur Literaturvorschrift analoge SUZUKI-Kupplung konnte im ^1H -NMR-Spektrum zwar der erwartete Signalsatz des Kupplungsproduktes gefunden werden, jedoch befand sich die Zielverbindung nur in geringer Konzentration im Produktgemisch der Reaktion. Entsprechende Versuche mit Verbindung **17** führten unter keiner der getesteten Bedingungen zu nachweisbaren Mengen des Kupplungsproduktes. Weitere Untersuchungen umfassten die Umsetzung von **15** mit ViBF_3K und $\text{HBF}_4\cdot\text{Et}_2\text{O}$ in Acetonitril und Umsetzungen von **15** oder **17** mit dem GRIGNARD-Reagenz ViMgBr in Diethylether, welche im Hinblick auf die Synthese von Verbindung **18** fruchtlos blieben.^[113]

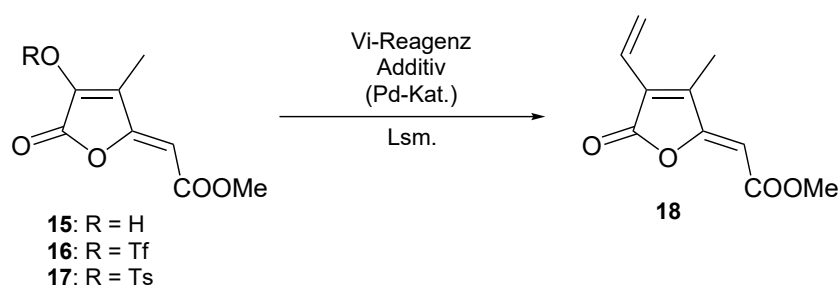


Abbildung 1.11: Schema der von J. TRABER zur Synthese von **18** durchgeführten Kupplungsversuche mit den Verbindungen **15-17**.

Versuch	R	Reagenz	$[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$	Additiv	Lsm.	Verb. 18
1	Tf	ViBF_3K	ja	CsF	THF/ H_2O	Spuren
2	Ts	ViBF_3K	ja	CsF	THF/ H_2O	-
3	Tf	ViBF_3K	ja	LiBr, TMEDA	THF/ H_2O	-
4	Ts	ViBF_3K	ja	LiBr, TMEDA	THF/ H_2O	-
5	H	ViBF_3K	×	$\text{HBF}_4\cdot\text{Et}_2\text{O}$	MeCN	-
6	Ts	ViMgBr	ja	CsF	Et_2O	-
7	H	ViMgBr	ja	-	Et_2O	-

Tabelle 1.2: Auswahl einiger von J. TRABER untersuchter Reaktionen für die Einführung einer Vinylgruppe zur Etablierung einer alternativen Syntheseroute für Z-BOX B.^[113] Et = Ethyl, Me = Methyl, Ph = Phenyl, Tf = Triflyl, Ts = Tosyl, Vi = Vinyl; THF = Tetrahydrofuran, TMEDA = *N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,2-diaminoethan; Lsm. = Lösungsmittel, Verb. = Verbindung.

1.5 Motivation und Zielsetzung

Die bereits anhand von Z-BOX A und Z-BOX B demonstrierte potenziell hohe biologische Aktivität monopyrrolischer Produkte des oxidativen Hämabbaus und deren Rollen als mögliche Akteure bei der Ausbildung zerebraler Vasospasmen oder pathologischer Ereignisse in der Leber verlangt nach weiterer Erforschung dieser Gruppe von Verbindungen und den zugrundeliegenden Wirkungsmechanismen.

Grundlage weiterführender Untersuchungen und Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Entwicklung synthetischer Zugangsmöglichkeiten zu bekannten sowie neuartigen strukturverwandten Verbindungen in ausreichenden Mengen und hoher Reinheit.

Bislang wurde für Z-BOX A sowie Z-BOX B jeweils eine Variante für die Totalsynthese der Verbindungen beschrieben, wobei sich die Gesamtausbeute von Z-BOX B über diese jedoch auf lediglich 2% beläuft.^[98,99] Ausgehend von Vorarbeiten durch J. TRABER wird daher die Entwicklung einer alternativen Syntheseroute für Z-BOX B angestrebt, welche eine effizientere Darstellung der Verbindung mit deutlich erhöhter Gesamtausbeute ermöglichen soll.^[113]

Weiterhin befasst sich die Arbeit mit der Entwicklung eines totalsynthetischen Zugangs für Z-BOX C, welches erst kürzlich als Abbauprodukt des Häms erkannt worden ist und detaillierte Untersuchungen der biologischen Aktivität daher noch ausstehen.^[59]

Als Grundlage dienen gemäß Abbildung 1.12 gemeinsame Ausgangsverbindungen, welche über unterschiedliche Funktionalisierung mittels SUZUKI-MIYaura-Reaktionen in die entsprechenden Zielverbindungen überführt werden sollen. Ausgehend von geeigneten Alkylidenbutenoliden werden Möglichkeiten zur Synthese von Z-BOX B, Z-BOX C und ausgewählten Kongeneren des BOX-Strukturtyps untersucht, im Hinblick auf ein detaillierteres Verständnis der SAR von BOXes sowie die Erforschung der Pharmakodynamik/-kinetik durch *in vivo* Visualisierung ¹⁹F-markierter strukturverwandter Verbindungen.

Zur Erweiterung der synthetischen Zugangsmöglichkeiten für bekannte monopyrrolische Hämabbauprodukte wird zudem die Darstellung von MVM sowie Hämatinsäure aus einem Maleinsäureanhydrid als gemeinsame Vorstufe angestrebt.

Anhand der synthetisierten Verbindungen soll anschließend der Einfluss unterschiedlicher Substituenten an R^1 und R^2 auf das gemeinsame Grundgerüst von BOXes aufgeklärt werden.

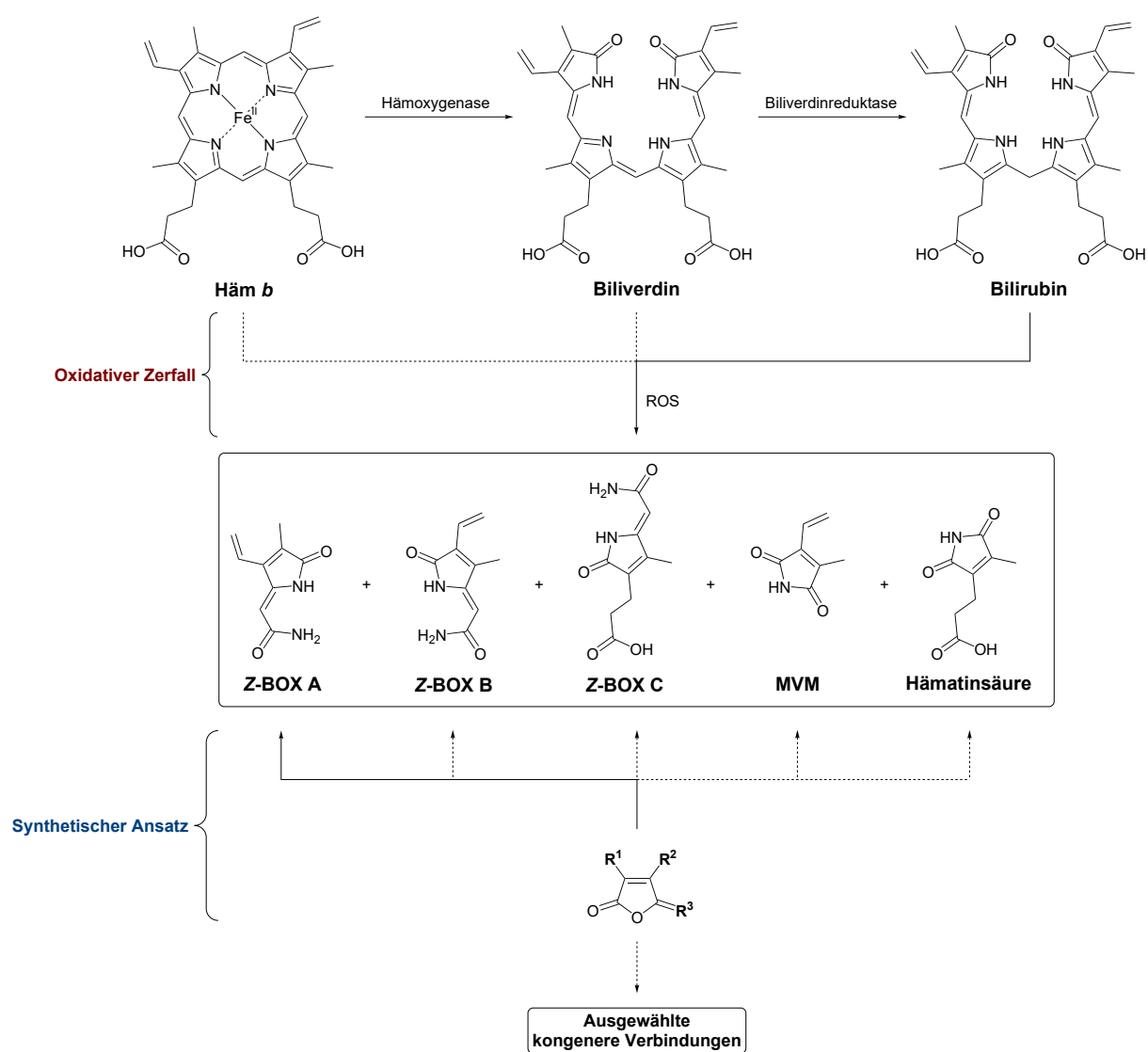


Abbildung 1.12: Schematische Darstellung zur Zielsetzung des synthetischen Teils der Arbeit. Ausgehend von geeigneten Alkylidenbutenoliden oder Maleinsäureanhydriden ($R^1 = \text{OTf, OTs, Me}$; $R^2 = \text{Br, Me}$; $R^3 = \text{CHCOOMe, O}$) wird die Entwicklung neuartiger synthetischer Zugangswege (gestrichelte Pfeile) für bekannte monopyrrolische Abbauprodukte des oxidativen Hämabbaus sowie ausgewählte kongenere Verbindungen angestrebt.

2 Ergebnisse und Diskussion

2.1 Untersuchung und Entwicklung neuartiger Syntheserouten für Z-BOX B

Ausgehend von den durch J. TRABER beschriebenen Versuchen zur Einführung einer Vinylgruppe durch Kupplungsreaktionen mit Verbindung **16** wurden zunächst Möglichkeiten zur Optimierung der Ausbeute sowie die Bildung der beschriebenen Nebenprodukte weiterführend untersucht. Die vielversprechendsten Ergebnisse im Rahmen dieser Versuche wurden unter den Reaktionsbedingungen von Versuch 1 (Tab. 1.2) erzielt, welche deshalb als Ausgangspunkt für die weiteren Untersuchungen gewählt wurden.^[113] Im Fokus der Experimente stand dabei die Variation der Reaktionsbedingungen, um die Ausbeute des Kupplungsproduktes zu optimieren und den Einfluss auf die Bildung spezifischer Nebenprodukte aufzuklären. Da die nötigen Komponenten für SUZUKI-MIYaura-Reaktionen vielfältige Variationsmöglichkeiten bieten, sind zunächst die im Zuge der Synthese gebildeten Nebenprodukte untersucht worden, welche Rückschlüsse auf die ablaufenden Nebenreaktionen sowie deren Beeinflussung zulassen und schließlich eine systematische Untersuchung geeigneter Reaktionsbedingungen für die gezielte Synthese von **18** erlauben. Erste Versuche wurden analog zu Literaturvorschriften für Kreuzkupplungen mit strukturverwandten Verbindungen unternommen und sind in Tabelle 2.1 zusammengefasst.^[98,110] Die Reaktionsgemische der dargestellten Versuche 1, 3 und 4 wurden für 4-5 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Für Versuch 5 wurde 5 h, für die Versuche 2 und 6 jeweils 18 h unter Rückfluss erhitzt. Da die ¹H-NMR-Spektren der Rohprodukte (nach Extraktion mit Diethylether oder Ethylacetat) keine Rückstände von **16** zeigen, kann zunächst von einer vollständigen Umsetzung/Zersetzung der Verbindung im Laufe der Reaktionen ausgegangen werden. Unabhängig vom eingesetzten (Prä-)Katalysator und der verwendeten Base konnten in verdünnten Reakti-

onsgemischen mit THF/H₂O höhere Ausbeuten des Kupplungsprodukts erzielt werden als bei entsprechenden höher konzentrierten Ansätzen. Im letzteren Fall überwiegen die mit der angestrebten Umsetzung zu **18** konkurrierenden Neben- und Zersetzungsreaktionen deutlich.

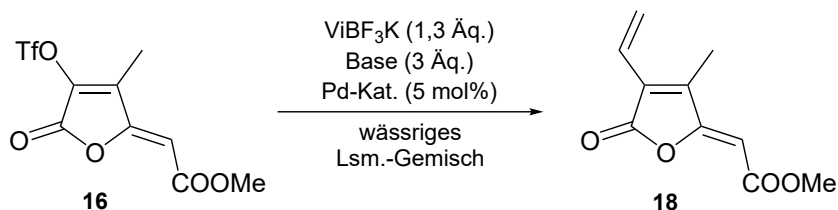


Abbildung 2.1: Reaktionsschema untersuchter SUZUKI-MIYAUURA-Kupplungen mit Triflat **16**.

Versuch	Konz. (16) [$\frac{\text{mmol}}{\text{L}}$]	Pd-Kat. (5 mol%)	Base (3 Äq.)	Lsm.-Gemisch (4:1)	Ausbeute [%]
1	32	[PdCl ₂ (PPh ₃) ₂]	CsF	THF/H ₂ O	41
2	63	[PdCl ₂ (PPh ₃) ₂]	CsF, NaBr	THF/H ₂ O	*
3	114	[PdCl ₂ (PPh ₃) ₂]	CsF	THF/H ₂ O	19
4	32	[Pd(PPh ₃) ₄]	K ₃ PO ₄	THF/H ₂ O	36
5	63	[Pd(PPh ₃) ₄]	K ₃ PO ₄	1,4-Dioxan/H ₂ O	*
6	129	[Pd(PPh ₃) ₄]	K ₃ PO ₄	THF/H ₂ O	9

Tabelle 2.1: Versuche zur Einführung einer Vinylgruppe durch SUZUKI-MIYAUURA-Reaktionen mit Triflat **16** und ViBF₃K (1,3 Äq.). Ausbeuten nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Ethylacetat/*n*-Heptan, 1:1). *Spuren von **18** im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts erkennbar. Ph = Phenyl; THF = Tetrahydrofuran; Äq. = Stoffmengenäquivalente (bezogen auf **16**), Kat. = Katalysator, Konz. = Konzentration, Lsm. = Lösungsmittel.

Im wässrig-alkalischen Reaktionsmilieu sind grundsätzlich drei Verläufe denkbar, welche im Einzelnen oder in Kombination bei der Kupplungsreaktion mit **16** stören. Eingeleitet durch den nukleophilen Angriff eines Hydroxidions kann entsprechend Abbildung 2.2 unter Spaltung der C–O- oder S–O-Bindung die Bildung von **15** erfolgen, wodurch eine vollständige Umsetzung zum Kupplungsprodukt **18** verhindert wird (**A**).^[114,115] Weiterhin ist auch die Hydrolyse des Methylesters denkbar, diese ist unter analogen Reaktionsbedingungen bei der Umsetzung strukturell ähnlicher Verbindungen jedoch bislang

nicht beschrieben worden (**C**).^[98,99] Die dritte, bereits durch J. TRABER beschriebene und näher untersuchte mögliche Nebenreaktion ist eine formale Hydratisierung der exocyclischen Doppelbindung. Eine zweifelsfreie Aufklärung des zugehörigen Reaktionsmechanismus konnte bislang nicht erfolgen, plausibel sind jedoch einerseits der nukleophile Angriff am C4-Atom mit anschließender Protonierung und andererseits der Angriff am C1-Atom unter Umlagerung durch Ringöffnung und erneutem Ringschluss zu Verbindung **19** (**B**).^[113]

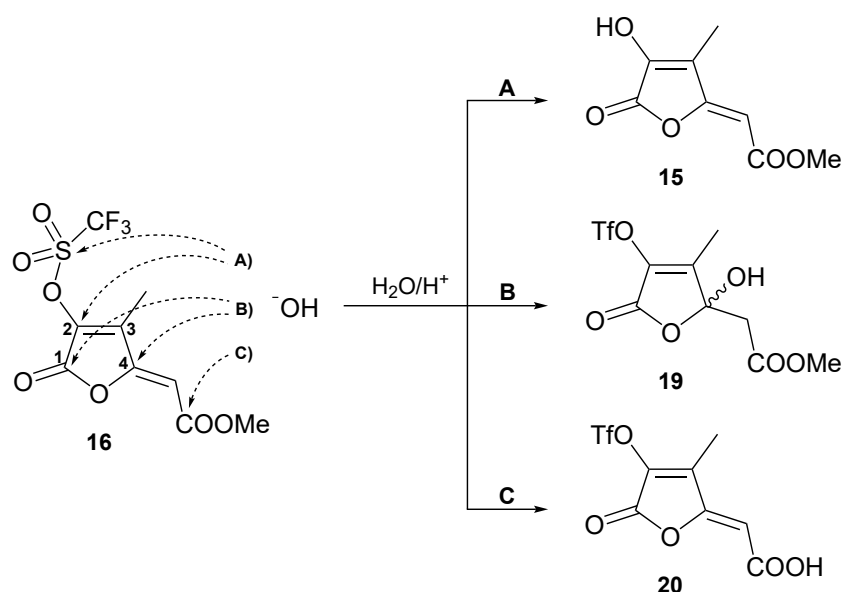


Abbildung 2.2: Mögliche Folge- und Zersetzungsreaktionen von **16** im alkalischen wässrigen Medium der SUZUKI-MIYaura-Kupplungen, eingeleitet durch nukleophilen Angriff eines Hydroxidions. **A**: Abspaltung der Triflat-Gruppe, **B**: Formale Addition von Wasser an die exocyclische Doppelbindung, **C**: Hydrolyse des Methylesters.

Unter diesen Annahmen wurde das nach Versuch 6 (Tab. 2.1) erhaltene Produktgemisch auf weitere Verbindungen untersucht, welche aus der Umsetzung von **16** resultieren. Durch säulenchromatographische Aufarbeitung des nach Extraktion mit Ethylacetat erhaltenen Rohprodukts wurde neben dem Kupplungsprodukt **18** auch eine Mischfraktion mit einer weiteren Verbindung erhalten. Das in Abbildung 2.3 dargestellte ^1H -NMR-Spektrum zeigt die erwarteten Signale von **18** und einen zweiten, sehr ähnlichen Signalsatz. Die charakteristischen (überlagerten) Dubletts bei 6,37-6,35 ppm und Doppeldubletts bei 5,59-5,55 ppm deuten auf die Anwesenheit einer Vinylgruppe hin, folglich auf eine er-

folgte Kreuzkupplungsreaktion. Die neue Verbindung müsste demnach durch Neben- oder Folgereaktionen gebildet worden sein. Einen entscheidenden Hinweis auf die postulierte Struktur **21** geben die Dubletts bei 2,93 und 2,60 ppm ($^2J_{\text{H,H}} = 15,8$ Hz) sowie das Singulett bei 6,23 ppm.

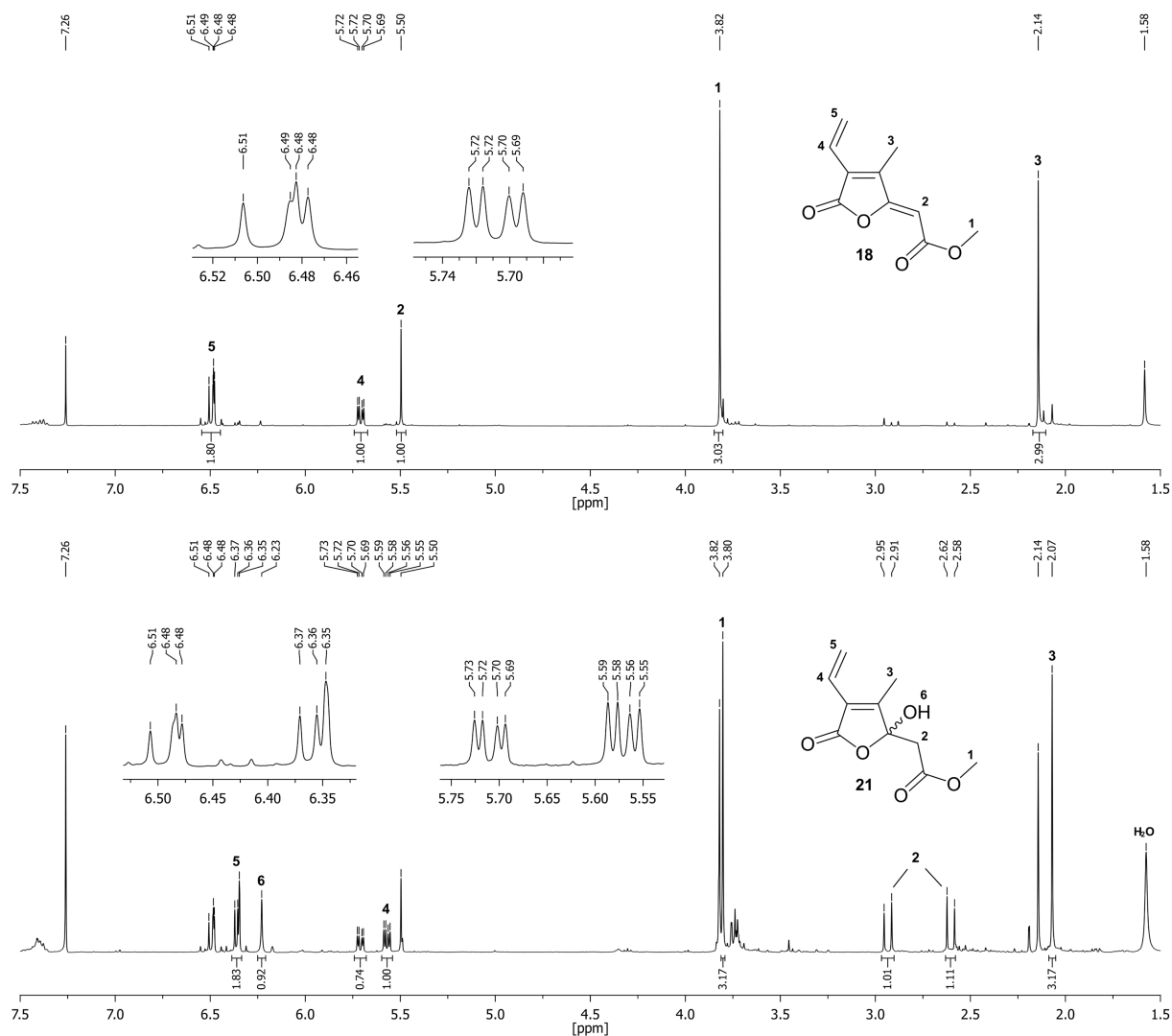


Abbildung 2.3: ^1H -NMR-Spektren (400,13 MHz, CDCl_3 , 297 K) der säulenchromatographisch aufgereinigten Verbindung **18** (oben) und einer Mischfraktion mit der postulierten Struktur von **21** (unten).

Bei der zuvor beschriebenen formalen Hydratisierung der exocyclischen Doppelbindung wird das C4-Atom zu einem Chiralitätszentrum, die Protonen der benachbarten Methylengruppe sind diastereotop und folglich in ^1H -NMR Experimenten nicht äquivalent. Die

beobachteten Dubletts können entsprechend durch eine geminale Kopplung der Methylenprotonen erklärt werden.^[113] Für die Zuordnung des Singulets bei 6,23 ppm zur Hydroxygruppe sowie der weiteren Signale wurden ^1H , ^1H -COSY (engl. *Correlation spectroscopy*), ^1H , ^{13}C -HSQC (engl. *Heteronuclear single quantum coherence*) und ^1H , ^{13}C -HMBC (engl. *Heteronuclear multiple bond correlation*) Spektren des Produktgemisches hinzugezogen, welche ferner auch die Zuordnung der zwei Dubletts zu den Methylenprotonen von **21** unterstützen (siehe Anhang C). Da die Verbindung nicht in reiner Form isoliert werden konnte, gelang keine vollständige Charakterisierung dieses Nebenprodukts, welches jedoch in ähnlichen Mengen auch im ^1H -NMR des Rohprodukts von Versuch 5 und in geringeren Mengen in den Spektren der Versuche 1-4 gefunden wurde. Die Bildung von **21** ist sowohl über Verbindung **19** mit anschließender Kupplungsreaktion als auch über eine Folgereaktion ausgehend vom Kupplungsprodukt **18** denkbar. Bei den Umsetzungen mit CsF als milder Base wurden stets geringere Mengen des Nebenprodukts gefunden als bei denen mit K_3PO_4 . Die Bildung der Verbindung wird folglich durch die Wahl der eingesetzten Base beeinflusst, jedoch nicht vollständig unterbunden.

Da bei Verbindung **15** und insbesondere der deprotonierten Form von **20** (Abb. 2.2) von einer erhöhten Wasserlöslichkeit ausgegangen werden kann, ist auch die nach Aufarbeitung von Versuch 6 erhaltene alkalische wässrige Lösung auf mögliche Zersetzungsprodukte hin untersucht worden. Diese wurde bis pH 2 mit verdünnter Salzsäure versetzt und anschließend mit Ethylacetat extrahiert. Der erhaltene Feststoff wurde NMR-spektroskopisch sowie massenspektrometrisch untersucht und aus den Ergebnissen die in Abbildung 2.4 dargestellte Struktur **22** abgeleitet. Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt neben dem Lösungsmittelrestsignal und Wasser lediglich zwei scharfe Singulets bei 2,15 und 5,60 ppm sowie ein breites Signal im charakteristischen Bereich azider Protonen bei 12,43 ppm. Zudem fehlt das durch ^{13}C – ^{19}F -Kopplung des CF_3 -Rests der Triflatgruppe im $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum erwartete Quartett. Bei der Verbindung handelt es sich um ein durch Abspaltung der Triflat-Gruppe sowie Hydrolyse des Methylesters gebildetes Zersetzungsprodukt der Ausgangsverbindung **16**. Da die zur Reprotonierung gelöster Substanzen erfolgte Verringerung des pH-Wertes ebenfalls einen Eingriff darstellt, ist nicht auszuschließen, dass zumindest ein Teil des Zersetzungsprozesses darauf zurückzuführen ist. In Anbetracht der

geringen Wasserlöslichkeit von **16** und der verhältnismäßig großen Menge des isolierten Zersetzungsprodukts kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Zersetzung des Edukts zu einer besser wasserlöslichen Verbindung bereits infolge der Kupplungsreaktion stattgefunden hat.

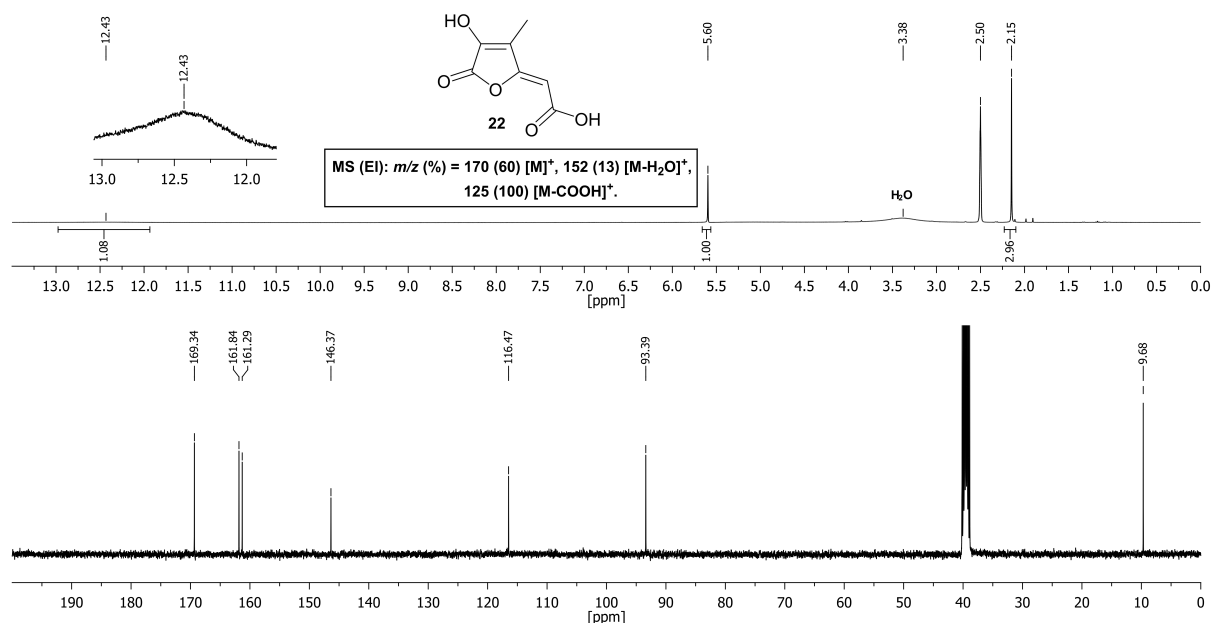


Abbildung 2.4: ^1H -NMR-Spektrum (400,13 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 297 K; oben), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum (100,61 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 297 K; unten) und Molekilion sowie ausgewählte Fragmentionen aus dem EI-MS-Spektrum von Zersetzungsprodukt **22**.

Die isolierten und näher untersuchten Verbindungen sprechen für die bereits postulierte Labilität des Triflats **16** im alkalischen Reaktionsmedium und offenbaren konkurrierende Neben- und Zersetzungsreaktionen, welche sich durch Wahl der Reaktionsbedingungen jedoch beeinflussen lassen. Die Variation derselben ist bei der Umsetzung von Kaliumvinyltrifluorborat stets auf ein wässriges Lösungsmittelgemisch beschränkt, da zunächst die Hydrolyse zur entsprechenden Vinylboronsäure erfolgen muss, bevor eine Kupplungsreaktion stattfinden kann.^[116–118] Aufgrund der hohen Neigung zur Polymerisation muss von einem direkten Einsatz der Vinylboronsäure in wasserfreiem Reaktionsmedium abgesehen werden, die Hydrolyse stabiler Präkursoren findet vorteilhaft *in situ* statt, wodurch eine Freisetzung der korrespondierenden Boronsäure unmittelbar vor der weiteren Umsetzung gewährleistet wird.^[119,120] Zudem ist die Anwesenheit einer geeigneten Base (Hydroxid-

oder Fluoridionen) für die Metathese und Beschleunigung der reduktiven Eliminierung des in Abbildung 2.5 dargestellten Katalysezyklus von SUZUKI-MIYAUURA-Reaktionen unerlässlich. ^[121,122]

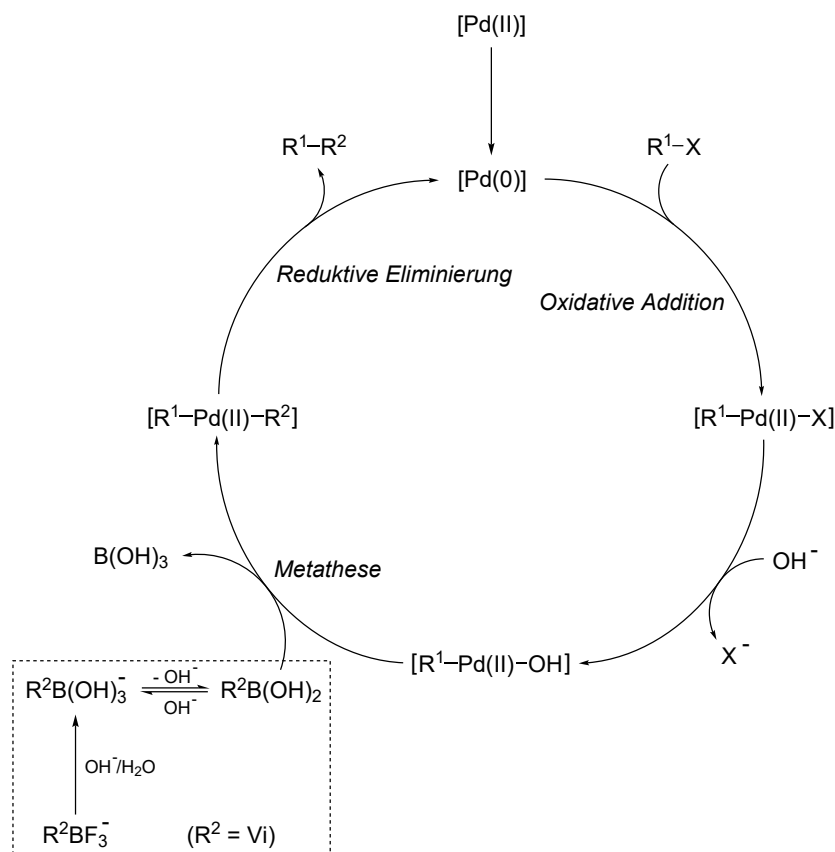


Abbildung 2.5: Katalysezyklus der SUZUKI-MIYAUURA-Reaktion und Funktion der Hydroxidionen nach AMATORE *et al.* ^[121] sowie Hydrolyse des Organotrifluoroborats zur korrespondierenden Boronsäure im wässrigen Reaktionsmedium (für $R^2 = Vi$). ^[116] $R^1/R^2 =$ organischer Rest, $X =$ (Pseudo-)Halogenid, $Vi =$ Vinyl.

Dieser Rahmen lässt folgende Überlegungen zur weiteren Untersuchung der Reaktionsbedingungen zu, welche die Bildung der identifizierten Neben- und Zersetzungsprodukte beeinflussen können: a) Verringerung der Basizität oder des Wasseranteils im wässrigen Lösungsmittelgemisch; b) Verwendung geeigneter Pd-Katalysatoren zur Umsetzung bei niedrigeren Reaktionstemperaturen; c) Verwendung von Alkoholen als Lösungsmittel. Von alternativen C–C-Kupplungsreaktionen wurde aufgrund eines verringerten Substratspektrums im Hinblick auf die Variation der Substituenten oder im Fall der STILLE-Kupplung wegen der Verwendung hochtoxischer Zinnorganyle, deren Rückstände auch in Spuren bei

anschließenden Untersuchungen zur biologischen Aktivität stören können, zunächst abgesehen.^[98] Die unternommenen Versuche zur Variation der Reaktionsbedingungen von SUZUKI-MIYAUURA-Reaktionen sind in Tabelle 2.2 zusammengefasst.

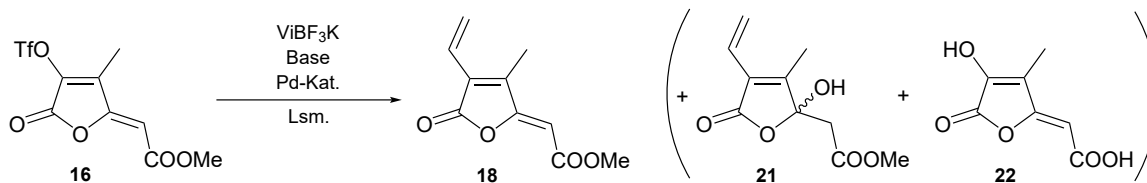


Abbildung 2.6: Reaktionsschema der Umsetzung von Triflat **16** zu **18** mit postuliertem Nebenprodukt **21** und charakterisiertem Zersetzungsprodukt **22**.

Versuch	T [°C]	Pd-Kat.	Base	Lsm.	Ausbeute [%]
1	100	<i>a</i> (10 mol%)	CsF (1,5 Äq.)	THF/H ₂ O (4:1)	*
2	100	<i>a</i> (5 mol%)	CsF (3 Äq.)	THF/H ₂ O (10:1)	21
3	50	<i>b</i> (5 mol%) PCy ₃ (10 mol%)	CsF (3 Äq.)	THF/H ₂ O (10:1)	28
4	70	<i>b</i> (5 mol%) dppf (5 mol%)	CsF (3 Äq.) KBr (1,1 Äq.)	THF/H ₂ O (10:1)	*
5	70	<i>a</i> (5 mol%)	CsF (3 Äq.)	MeOH	-
6	80	<i>c</i> (5 mol%)	NEt ₃ (1,1 Äq.)	EtOH	-

Tabelle 2.2: Untersuchung weiterer Reaktionsbedingungen für SUZUKI-MIYAUURA-Reaktionen von **16** (100 mg, 32-63 $\frac{\text{mmol}}{\text{L}}$) mit ViBF₃K (1,3 Äq.) und Ausbeuten des Kupplungsprodukts **18**. *Geringe Spuren von **18** im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts erkennbar. a) [PdCl₂(PPh₃)₂], b) Pd(OAc)₂, c) [PdCl₂(dppf)]CH₂Cl₂; Cy = Cyclohexyl; dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen, THF = Tetrahydrofuran; Äq. = Stoffmengenäquivalente (bezogen auf **16**), Kat. = Katalysator, Konz. = Konzentration, Lsm. = Lösungsmittel, T = Reaktionstemperatur.

Durch eine Verringerung der Stoffmengenäquivalente des eingesetzten Caesiumfluorids oder Änderung der Zusammensetzung des THF/Wasser-Gemisches wurde nach vollständiger Umsetzung von **16** keine gesteigerte Ausbeute von **18** verzeichnet, gegenüber der analogen Umsetzung mit 3 Äq. CsF (Tab. 2.1, Versuch 1) ist sie sogar deutlich verringert. Die Verwendung von Trialkylphosphanliganden zur Erhöhung der Elektronendichte am

Metallzentrum des katalytisch aktiven Pd(0)-Komplexes und der resultierenden Begünstigung einer oxidativen Addition von R–X (Abb. 2.5) ist für die Realisierung milder Reaktionsbedingungen bereits beschrieben worden.^[123,124] Durch Reaktion mit Pd(OAc)₂/PCy₃ konnte zwar bereits nach 20 h bei 50 °C eine erfolgreiche Umsetzung zu **18** erreicht werden, die Ausbeute ist jedoch ebenfalls gering und nach der zuvor beschriebenen Aufarbeitung wurde trotz milderer Bedingungen das Zersetzungsprodukt **22** gefunden. Eine weitere Umsetzung analog zu literaturbekannten Reaktionen von Pyrazoltriflaten mit Arylboronsäuren^[125] unter Verwendung von 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen (dppf) als Ligand und KBr als Additiv lieferte lediglich Spuren des Kupplungsprodukts, identifiziert über den in Abbildung 2.3 (oben) dargestellten Signalsatz von **18** im ¹H-NMR-Spektrum. Bei Versuchen zur Kupplungsreaktion in Methanol (analog zu Tab. 2.1, Versuch 1) oder in Ethanol mit Triethylamin und [PdCl₂(dppf)] · CH₂Cl₂ nach MOLANDER und RIVERO^[126] konnte keine Bildung des Kupplungsprodukts nachgewiesen werden. Umsatzkontrolle der zuvor beschriebenen Versuche durch Dünnschichtchromatographie (DC; Ethylacetat/*n*-Heptan, 1:1) zeigte vor Abbruch der Reaktionen eine vollständige Umsetzung/Zersetzung von Verbindung **16**.

Die dargelegten Ergebnisse zur SUZUKI-MIYAUURA-Kupplung von Triflat **16** mit ViBF₃K unterstreichen die bereits durch J. TRABER beschriebenen Schwierigkeiten bei der Entwicklung einer Syntheseroute für Z-BOX B über das verglichen mit **3** im größeren Maßstab zugängliche α-Hydroxy-γ-alkylidenbutenolid **15** und motivieren zur Suche nach weiteren Möglichkeiten, die Synthese entsprechender Hämabbauprodukte und strukturverwandter Verbindungen über diesen Pfad zu ermöglichen.^[108,113] Neben der Bildung formaler Wasseraddukte wie **21**, welche sich jedoch durch Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen weitestgehend vermeiden lässt, verhindert vornehmlich die konkurrierende Hydrolyse der Triflatgruppe im wässrigen Reaktionsmedium einen vollständigen Umsatz zu entsprechenden Kupplungsprodukten. Die Labilität gegenüber Nukleophilen ist durch den negativen induktiven Effekt des Triflylrests begründet, kann jedoch weiterhin durch die Lacton-Carbonylgruppe erklärt werden, welche die Elektronendichte am benachbarten sp²-hybridisierten Kohlenstoffatom zusätzlich reduziert und folglich die C–OTf-Bindung schwächt. Ein Ansatz, diese Reaktivitätsveranlagung auszunutzen, stellt die Substituti-

on der Triflatgruppe durch ein anderes Nukleophil dar, welches neben höherer Stabilität unter den nötigen Reaktionsbedingungen eine vergleichbar gute Abgangsgruppe für SUZUKI-MIYAUURA-Reaktionen bietet. Die Umwandlung verschiedener Aryl- und Alkenyltriflate zu entsprechenden Halogeniden ist in der Literatur bereits beschrieben worden und umfasst neben Pd- sowie Ru-katalysierten Substitutionen^[127–130] auch FINKELSTEIN-analoge Umsetzungen von aktivierten Aryl- und Alkenyltriflaten mit MX (M = Li, K; X = Cl, Br, I) in Aceton oder DMF.^[131–133] Versuche zur Substitution des Triflatrests von **16** durch Bromid oder Iodid über Pd- und Ru-katalysierte Reaktionen entsprechend ausgewählter Literaturvorschriften^[128,129] sowie Umsetzungen mit Tetra-*n*-butylammoniumbromid oder KI in Aceton lieferten jedoch keine detektierbaren oder verwertbaren Mengen der angestrebten Halogenverbindungen. Weiterführend wurde daher die bislang nur für Aryl- und ausgewählte Alkenylbromide beschriebene, durch Cu(I)-Aminkomplexe katalysierte FINKELSTEIN-Reaktion mit NaI in 1,4-Dioxan auf ihre Anwendbarkeit untersucht.^[134,135] Die Umsetzungen erfolgten gemäß Abbildung 2.7 unter inerten Bedingungen und Verwendung der Diaminliganden **L1-L4** in absolutiertem 1,4-Dioxan.

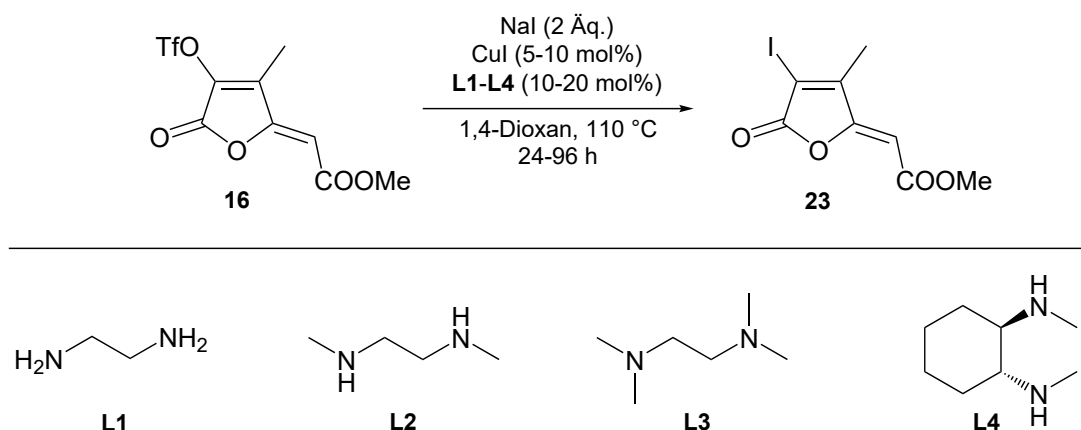


Abbildung 2.7: Reaktionsschema der anhand von **16** untersuchten Cu(I)-katalysierten Substitution von Triflat gegen Iodid, unter Verwendung der Diaminliganden **L1-L4**.

Die Verwendung von 1,2-Diaminoethan (EDA, **L1**) führte zu keiner nachweisbaren Substitution des Triflats gegen Iodid. Stattdessen wurde nach 24 h bei 110 °C das durch Reaktion von EDA mit zwei Äquivalenten **16** gebildete *N*-ethylverbrückte Bis(hydroxypyrrolon) **24** isoliert. Der in Abbildung 2.8 dargestellte postulierte Mechanismus der Bildung von **24**

kann analog zu bekannten Umsetzungen von γ -Ylidenbutenoliden mit Hydrazin über die intermediär auftretenden Tautomere **A** und **B** beschrieben werden.^[136] Eingeleitet durch den nukleophilen Angriff von EDA erfolgt zunächst unter Ringöffnung die Bildung der acyclischen Intermediate **A** und **B**, wobei ausgehend von letzterem nach erneutem nukleophilen Angriff gemäß der BALDWIN-Regeln über eine *5-exo-trig*-Ringschlussreaktion die Bildung von **C** erfolgen kann.^[137] Die analoge Umsetzung von **C** mit einem weiteren Äquivalent **16** führt schließlich zur Synthese von **24**. Aufgrund der möglichen Spiegelebene orthogonal zur Ethylenbrücke ist neben enantiomeren *S,S*- und *R,R*-Konfigurationen auch die Bildung einer *meso*-Form von **24** erwartbar.

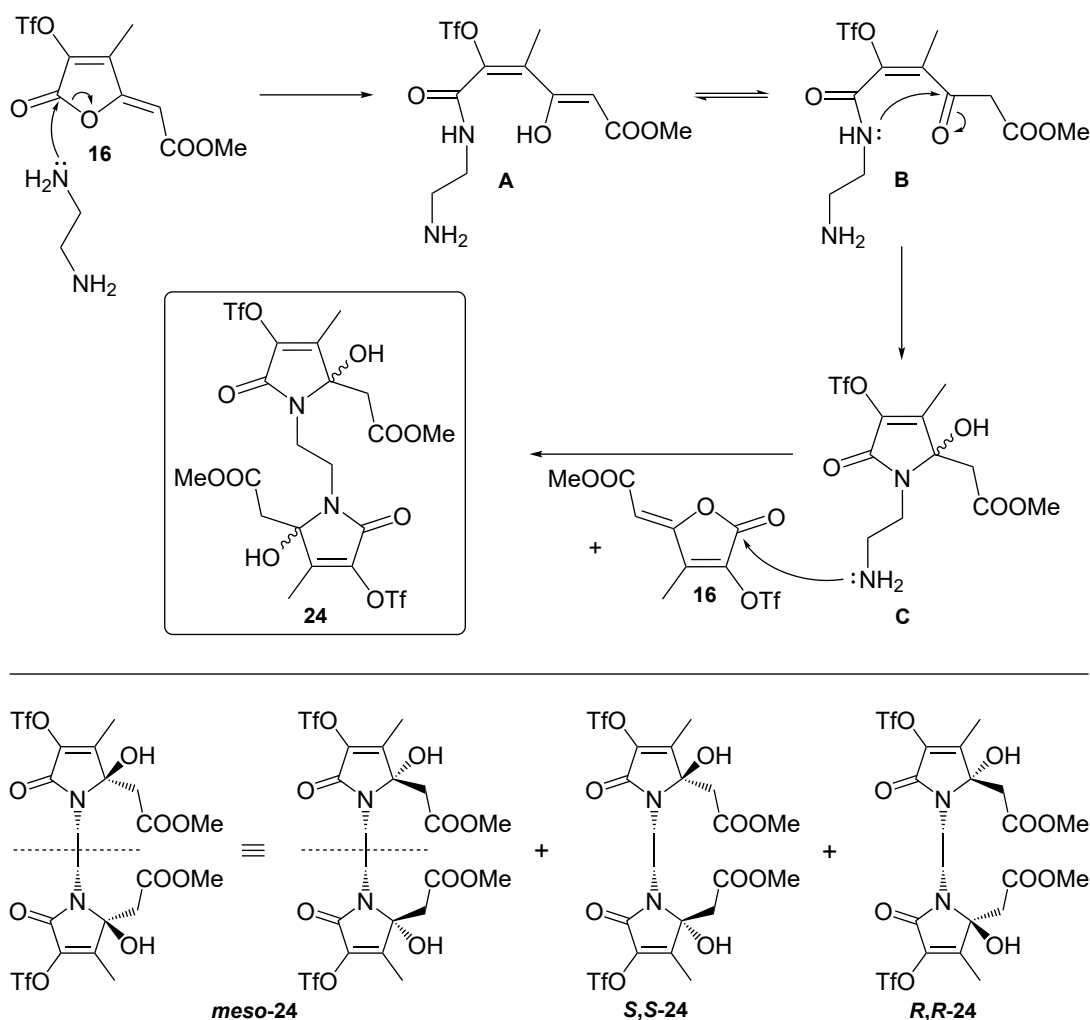


Abbildung 2.8: Postulierter Mechanismus der Bildung von **24** durch Reaktion von **16** mit 1,2-Diaminoethan über die Intermediate **A** - **C** (oben) und mögliche Konfigurationsisomere von **24** (unten).

Zur weiteren Untersuchung wurde die Verbindung kristallisiert und röntgenstrukturanalytisch charakterisiert. Die Kristallisation aus Methanol lieferte Kristalle von **24** mit der triklinen Raumgruppe $P\bar{1}$, auf deren Grundlage die in Abbildung 2.9 dargestellte Molekülstruktur ermittelt wurde. Anhand der Kristallisation in einer achiralen Raumgruppe kann auf die Bildung eines Gemisches aus Stereoisomeren bei der Synthese von **24** geschlossen werden, welche unter den angewendeten Bedingungen gemeinsam kristallisieren.

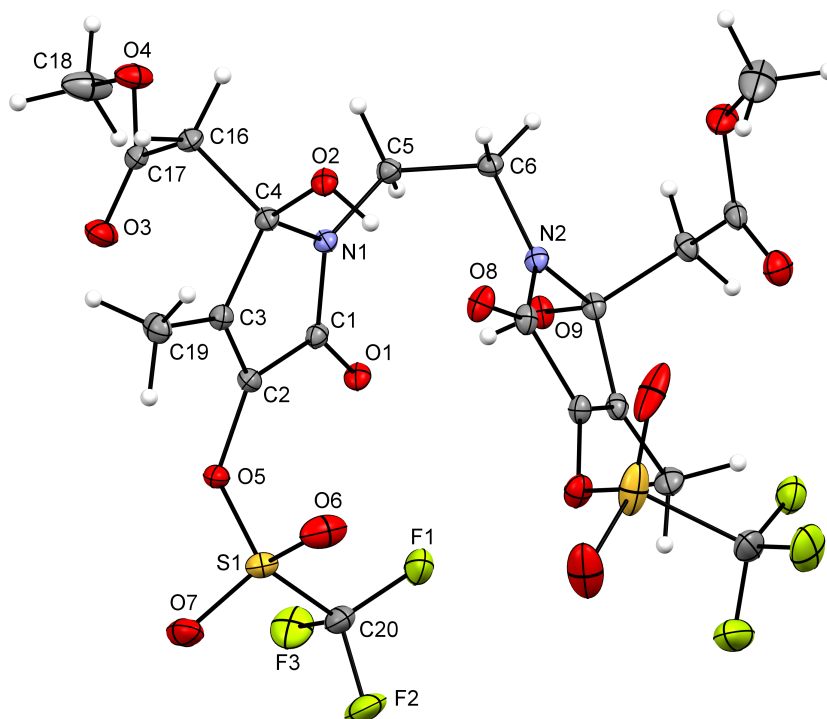


Abbildung 2.9: Molekülstruktur von **24** mit schematischer Atomnummerierung. Thermische Auslenkungsellipsoide repräsentieren 30% Aufenthaltswahrscheinlichkeit, Wasserstoffatome sind mit beliebigen Radien gezeigt. Fehlorderungen sind nicht dargestellt. Ausgewählte Bindungslängen/Abstände [pm]: N2–C6 145,5(2), N1–C5 145,3(2), N1–C1 135,4(2), N1–C4 147,6(2), C5–C6 153,4(2), C1–C2 148,2(2), C2–C3 132,0(2), C3–C4 152,3(2), C4–C16 153,6(2), O2–C4 140,4(2), O2···O8 271,7(2), O9···O1 279,4(2) und -winkel [°]: N1–C5–C6 112,7(2), C1–N1–C4 112,1(2), N1–C1–C2 105,2(2), N1–C4–C3 102,7(2), O2–C4–C16 105,8(2), O2–H(O2)···O8 164,4(2), O9–H(O9)···O1 171,9(2).

Die Bindungslängen innerhalb der heterocyclischen Strukturelemente unterscheiden sich abhängig von Substitution und Hybridisierung der verbundenen Atome deutlich. So ist die N1–C4- gegenüber der N1–C1-Bindung um über 11 pm verlängert, was neben der sp^3 -Hybridisierung von C4 auf den erhöhten sterischen Anspruch der Substituenten zurückge-

führt werden kann. Die Bindungslängen der C1–C2, C2=C3 und C3–C4-Bindungen entsprechen typischen Werten für Einfach- und Doppelbindungen, eine ausgeprägte Ladungsdelokalisierung zwischen der endocyclischen Doppelbindung und der benachbarten Carbonylgruppe kann folglich ausgeschlossen werden. Die C3–C4- und C4–C16-Bindungen weisen ähnliche Bindungslängen auf und sind gegenüber der C1–C2-Bindung geringfügig verlängert. Aufgrund des sterischen Anspruchs der heterocyclischen Substituenten sind die N–C–C-Bindungswinkel der verbrückenden Ethylengruppe gegenüber dem idealen Tetraederwinkel von $109,5^\circ$ aufgeweitet. Beachtlich ist in diesem Kontext zudem die *syn*-Orientierung der Substituenten, welche entgegen sterischer Effekte durch die Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrücken zwischen O2–H(O2)···O8 sowie O9–H(O9)···O1 begünstigt wird. Gegenüber der gefundenen Struktur wäre auch die Kristallisation in *anti*-Orientierung mit Aggregation durch intermolekulare Wasserstoffbrücken denkbar, welche offenbar aufgrund der sterisch eher anspruchsvollen Umgebung der Hydroxygruppe und geeigneter Akzeptorgruppen nicht bevorzugt ausgebildet wird.

Weitere Versuche zur Umsetzung äquimolarer Mengen von **16** und EDA in 1,4-Dioxan führten ebenfalls zu Verbindung **24**, auf Grundlage des postulierten Mechanismus kann entsprechend eine zügige Reaktion des Zwischenprodukts **C** mit einem weiteren Äquivalent von **16** angenommen werden. Entgegen der zuvor beschriebenen Versuche mit **16** findet die Abspaltung des Triflatrests unter wasserfreien Reaktionsbedingungen nicht statt, auch die denkbare thermisch induzierte Dehydratisierung unter Bildung einer exocyclischen Doppelbindung wurde nach 24 h bei 110°C nicht beobachtet.^[138] Aufgrund der als Abgangsgruppe geeigneten Triflatreste bietet sich **24** für weitere Funktionalisierungen durch verschiedene Kupplungsreaktionen an.

Die Versuche zur Umsetzung von **16** zu **23** mit ein- oder zweifach *N*-methylierten Diaminliganden (**L2–L4**) führten abhängig von Reaktionszeit und Ligand zu Gemischen aus Edukt, dem postulierten Substitutionsprodukt **23** sowie einer weiteren Verbindung **25**, deren Struktur durch Vergleich der NMR-Signale mit Literaturdaten der Verbindung^[139] ermittelt und anschließend röntgenstrukturanalytisch bestätigt werden konnte (siehe Anhänge B und C). In Abbildung 2.10 sind das Reaktionsschema der Substitution unter Zugabe von *N,N'*-Dimethyl-1,2-diaminoethan (DMEDA, **L2**) und die ^1H -NMR-Spektren

der Produktgemische nach 48-96 h Reaktionszeit dargestellt. Die chemische Verschiebung des exocyclischen Vinylprotons wird deutlich durch die übrigen Substituenten der Verbindung beeinflusst und kann daher als charakteristisches Signal zur Identifizierung der Verbindungen herangezogen werden, während sich die Singuletts der Methylprotonen bei 2,18-2,23 sowie 3,79-3,84 ppm weitgehend überlagern. Spektrum **A** zeigt neben den charakterisierten Verbindungen **16** und **25** sowie dem postulierten Substitutionsprodukt **23** ein Signal einer bislang nicht identifizierten Verbindung bei 5,39 ppm. Längere Reaktionszeiten (Spektren **B** und **C**) führen unter Verringerung der Anteile von **16** und **23** zur Bildung von **25**, wodurch die Beteiligung von **23** als Zwischenprodukt bei den ablaufenden Reaktionen nahegelegt wird.

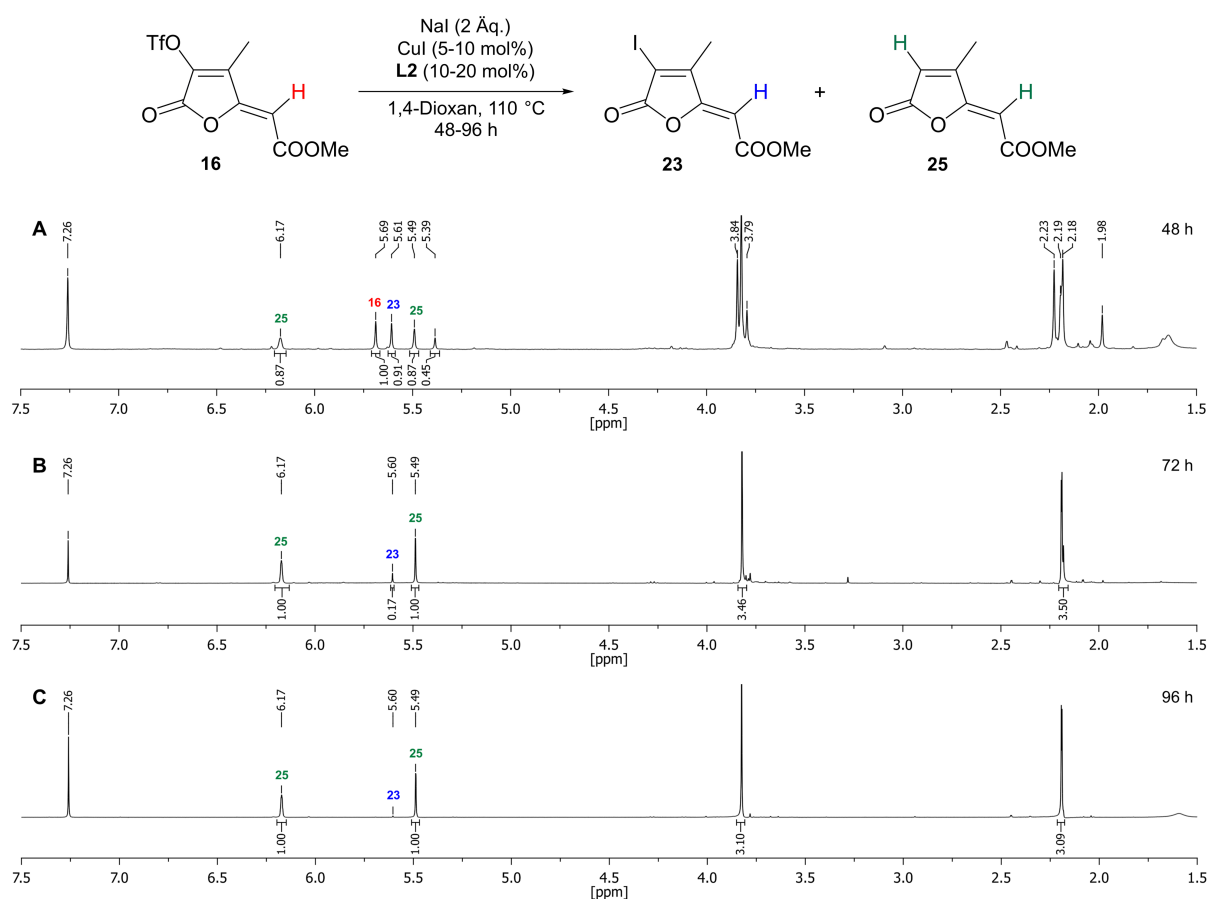


Abbildung 2.10: Reaktionsschema der Umsetzung von **16** unter Zugabe von *N,N'*-Dimethyl-1,2-diaminoethan (**L2**) und ¹H-NMR-Spektren (400,13 MHz, CDCl₃, 297 K) der erhaltenen Produktgemische nach unterschiedlichen Reaktionszeiten mit Zuordnung charakteristischer Protonenresonanzen der Verbindungen. **A**: 10 mol% CuI, 20 mol% **L2**, 110 °C, 48 h; **B**: 5 mol% CuI, 10 mol% **L2**, 110 °C, 72 h; **C**: 10 mol% CuI, 20 mol% **L2**, 110 °C, 96 h.

Die Umsetzungen mit *N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,2-diaminoethan (**L3**) oder *trans-N,N'*-Dimethyl-1,2-diaminocyclohexan (**L4**) unter analogen Bedingungen führten zu ähnlichen Produktgemischen mit geringfügig variierenden Anteilen der drei betrachteten Verbindungen. Die Bestätigung der Struktur des Substitutionsprodukts **23** erfolgte aufgrund der schwierigen Isolierung aus dem Gemisch strukturell sehr ähnlicher Verbindungen NMR-spektroskopisch und massenspektrometrisch. Die geringe Ausbeute aufgrund von Folgereaktionen schränkt die Anwendbarkeit des Triflat-Iodid-Austauschs im Hinblick auf die Synthese von BOXes zusätzlich ein. Von weiteren Untersuchungen der Substitutionsreaktionen wurde daher abgesehen, eine gezielte Optimierung der Reaktionsbedingungen könnte jedoch unter Aufklärung des zur defunktionalisierten Verbindung **25** führenden Reaktionspfades erfolgen. Denkbar ist eine Cu(I)-vermittelte reduktive Dehalogenierung, welche für einige Aryl- und Vinylhalogenide bereits beschrieben wurde und über **23** als Intermediat verlaufen kann,^[140,141] wobei der Frage nach dem Ursprung des Protons durch Einsatz deuterierter Lösungsmittel oder Diamine weiterführend nachgegangen werden könnte. In Analogie zur Literatur bietet auch die Wahl des verwendeten Lösungsmittels einen Ansatz zur Beeinflussung der Substitutionsreaktion sowie des Gleichgewichts zwischen den Verbindungen **16** und **23**, welches unter Beachtung der Löslichkeit gebildeter Triflatsalze variiert und optimiert werden kann.^[134]

Zur Entwicklung einer möglichen Syntheseroute für Z-BOX B wurde im Kontext der zuvor beschriebenen Ergebnisse Verbindung **17** für Funktionalisierungen durch SUZUKI-MIYAUURA-Reaktionen in Betracht gezogen und weiterführend untersucht. Die Verwendung von Tosylat als Abgangsgruppe für Pd(0)-katalysierte Funktionalisierungen bietet gegenüber Triflat die Vorteile einer atomökonomischeren sowie kostengünstigeren Synthese mittels *para*-Toluensulfonsäurechlorid statt Trifluormethansulfonsäureanhydrid und einer erhöhten Stabilität der Verbindung unter harschen Reaktionsbedingungen.^[113,142] Im Gegenzug ist jedoch die Reaktivität bei Kreuzkupplungsreaktionen deutlich verringert, für die Bildung eines katalytisch wirksamen Pd(0)-Komplexes ist daher oft die Verwendung spezialisierter elektronenreicher und sterisch anspruchsvoller Phosphanliganden nötig, um die Umsetzung nicht-aktivierter Aryl- und Alkenyltosylate zu ermöglichen.^[142–146] Die erhöhte Stabilität der Abgangsgruppe ermöglicht zudem die in Abbildung 2.11 dar-

gestellte Ringtransformation zum korrespondierenden Tosyloxyalkylidenpyrrolon **27** über das Intermediat **26** in hoher Ausbeute. Umsetzung von **16** unter analogen Reaktionsbedingungen lieferte hingegen ein Gemisch aus Zersetzungs- und Nebenprodukten. Das 5-Hydroxypyrrolon **26** konnte nach unvollständigem Umsatz durch Erhitzen auf 105 °C für 5 h isoliert werden, die vollständige Umsetzung zu **27** erfolgte nach einer Reaktionszeit von 20 h bei 110 °C. Für die Bildung von **26** kann ein zur Synthese von **24** (Abb. 2.8) analoger Mechanismus angenommen werden, welcher gemäß einer Ammonolyse durch den nukleophilen Angriff von Ammoniak eingeleitet wird. Reaktionen strukturverwandter Alkylidenbutenolide mit Ammoniaklösung oder Aminen sind bereits beschrieben worden und führen ebenfalls zur Bildung entsprechender 5-Hydroxypyrrolone.^[147,148]

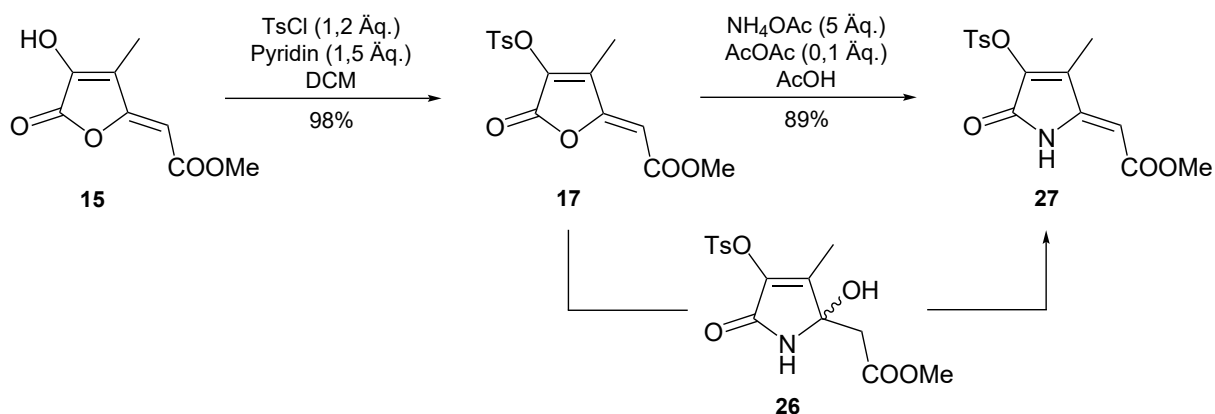


Abbildung 2.11: Reaktionsschema der Synthese sowie Ringtransformation von **17** zu **27** über das intermediär gebildete 5-Hydroxypyrrolon **26**.^[149]

Die erfolgreiche Isolierung und Charakterisierung von **26** spricht zudem für einen nukleophilen Angriff des Ammoniaks an die Lacton-Carbonylgruppe gegenüber einer denkbaren säurevermittelten Addition an die exocyclische Doppelbindung als einleitenden Schritt, welcher bei früheren mechanistischen Überlegungen zur Ringtransformation durch Umsetzung mit Ammoniumacetat/Eisessig bereits in Betracht gezogen wurde.^[107] Längeres Erhitzen in Essigsäure führt schließlich zur Dehydatisierung unter Regeneration der exocyclischen Doppelbindung, wobei ausschließlich das durch eine intramolekulare N–H···O Wasserstoffbrücke begünstigte *Z*-Isomer von **27** gebildet wurde. Zur detaillierten Aufklärung der strukturellen Eigenschaften von **26** und **27** wurden die Verbindungen mittels Einkristallröntgenstrukturanalyse untersucht.

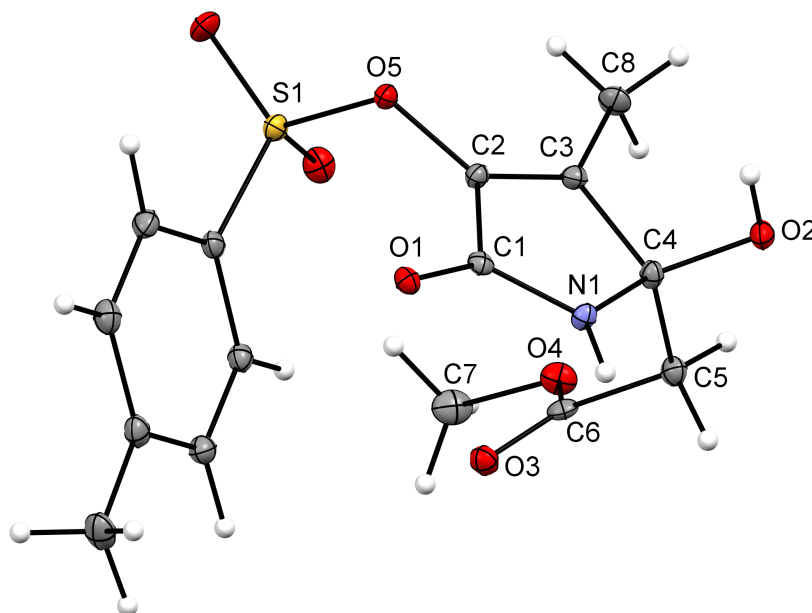


Abbildung 2.12: Molekülstruktur von **26** mit schematischer Atomnummerierung. Thermische Auslenkungsellipsoide repräsentieren 30% Aufenthaltswahrscheinlichkeit, Wasserstoffatome sind mit beliebigen Radien gezeigt. Ausgewählte Bindungslängen [pm]: N1–C1 134,2(3), N1–C4 146,1(3), C1–C2 149,6(3), C2–C3 132,5(3), C3–C4 153,2(3), C4–C5 154,0(3), O2–C4 140,5(3), O5–C2 139,2(3), O1–C1 123,0(3) und -winkel [°]: C1–N1–C4 113,4(2), N1–C1–C2 105,2(2), N1–C4–C3 102,1(2), C4–C5–C6 111,5(2), O2–C4–C5 105,9(2).

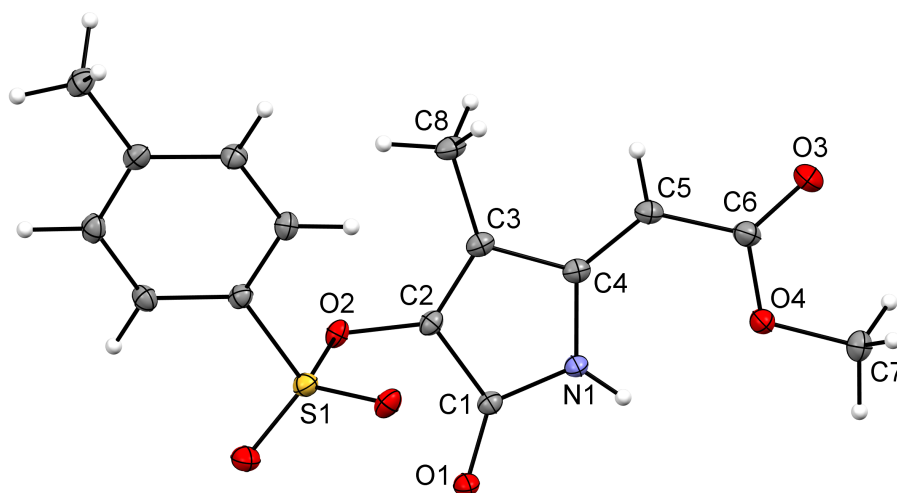
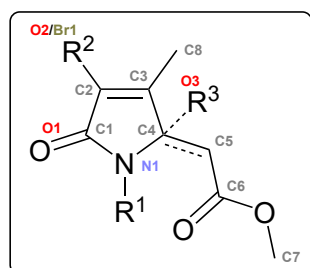


Abbildung 2.13: Molekülstruktur von **27** mit schematischer Atomnummerierung. Thermische Auslenkungsellipsoide repräsentieren 30% Aufenthaltswahrscheinlichkeit, Wasserstoffatome sind mit beliebigen Radien gezeigt. Ausgewählte Bindungslängen [pm]: N1–C1 136,9(2), N1–C4 139,4(2), C1–C2 147,9(2), C2–C3 133,1(3), C3–C4 148,0(2), C4–C5 134,2(3), O2–C2 138,0(2), O1–C1 122,4(2) und -winkel [°]: C1–N1–C4 110,6(2), N1–C1–C2 105,0(2), N1–C4–C3 107,2(2), C4–C5–C6 127,8(2).

Hydroxypyrrolon **26** bildet Kristalle der zentrischen monoklinen Raumgruppe $P2_1/n$ und liegt folglich als Racemat vor. Das Eliminierungsprodukt **27** kristallisiert in der triklinen Raumgruppe $P\bar{1}$. Intermolekulare Wasserstoffbrücken zwischen $N1-H1 \cdots O3'$ und $O2-H2 \cdots O1'$ vermitteln die Aggregation von **26** im Kristall und führen zur Ausbildung von Kettenstrukturen, während bei **27** in Analogie zum bekannten Derivat **5** durch $N1-H1 \cdots O1'$ Wasserstoffbrücken die Bildung nicht-kovalenter Dimere beobachtet wird (siehe Anhang B).^[149] In Tabelle 2.3 sind einige ausgewählte Bindungslängen und -winkel der synthetisierten Verbindungen **24**, **26** und **27** sowie des bekannten Zwischenprodukts **5** aus der Literatursynthese von Z-BOX B (siehe Abschnitt 1.4) vergleichend gegenübergestellt.



24: $R^1 = CH_2CH_2(C_9H_9F_3NO_7S)$;

$R^2 = OTf$; $R^3 = OH$

26: $R^1 = H$; $R^2 = OTs$; $R^3 = OH$

27: $R^1 = H$; $R^2 = OTs$; $R^3 = /$

5: $R^1 = H$; $R^2 = Br$; $R^3 = /$

	24	26	27	5 ^[99]
N1–C1	135,4(2)	134,2(3)	136,9(2)	136,7(5)
N1–C4	147,6(2)	146,1(3)	139,4(2)	139,1(5)
C1–C2	148,2(2)	149,6(3)	147,9(2)	147,7(5)
C2–C3	132,0(2)	132,5(3)	133,1(3)	134,3(5)
C3–C4	152,3(2)	153,2(3)	148,0(2)	148,2(5)
C4–C5	153,6(2)	154,0(3)	134,2(3)	134,4(5)
O2/Br1–C2	140,8(2)	139,2(3)	138,0(2)	186,4(4)
N1–C4–C3	102,7(2)	102,1(2)	107,2(2)	106,8(3)
N1–C4–C5	111,5(2)	111,9(2)	128,4(2)	128,8(4)
C4–C5–C6	112,6(2)	111,5(2)	127,8(2)	126,6(4)

Tabelle 2.3: Ausgewählte Bindungslängen [pm] und -winkel [°] der Verbindungen **24**, **26** und **27** im Vergleich mit Literaturdaten von **5**^[99] sowie Darstellung des allgemeinen Strukturmotivs der Verbindungen mit schematischer Atomnummerierung. Bei **24** wurde exemplarisch lediglich eine der *N*-verbrückten Pyrroloneinheiten betrachtet.

Die veränderte Sterik sowie Hybridisierung von C4 durch die Hydroxygruppe der Verbindungen **24** und **26** äußert sich beim heterocyclischen Strukturelement vornehmlich durch eine Verlängerung der N1–C4- sowie C3–C4-Bindungen gegenüber den Alkylidenpyrrolonen **27** und **5**. Charakteristische Unterschiede betreffen zudem die exocyclische C4–C5-Bindung, welche bei **27** und **5** typische Werte einer C=C-Doppelbindung aufweist sowie die gemäß einer sp^2 -Hybridisierung deutlich aufgeweiteten N1–C4–C5 und C4–C5–C6 Bindungswinkel von **27**. Die Strukturen von **27** und **5** weisen trotz der unterschiedlichen Substituenten an C2 lediglich sehr geringfügige Unterschiede der verglichenen Bindungsparameter auf.

Möglichkeiten zur Einführung einer Vinylgruppe durch SUZUKI-MIYaura-Kupplungen wurden anhand von **17** und **27** näher untersucht, wobei wegen der bereits beschriebenen Reaktivitätsveranlagung der Tosylat-Abgangsgruppe auf elektronenreiche Phosphanliganden des BUCHWALD-Typs zurückgegriffen werden musste.^[150,151] Versuche mit **17** und Triphenylphosphan^[113] oder dppf lieferten kein Kupplungsprodukt. Durch Verwendung von Tricyclohexylphosphan konnte zwar eine erfolgreiche Kreuzkupplung erreicht werden, jedoch unter unvollständigem Umsatz aufgrund der in Form eines schwarzen Niederschlags beobachteten Zersetzung des unzureichend stabilisierten Pd(0)-Komplexes.^[152] Die Kupplungsversuche von **17** und **27** mit Kaliumvinyltrifluoroborat unter Verwendung der Dialkylbiarylphosphanliganden XPhos oder *t*BuXPhos sind in Tabelle 2.4 zusammengefasst. Die Variation der Ligandensysteme unter analogen Reaktionsbedingungen lieferte bei Verwendung von XPhos eine moderate Ausbeute des Kupplungsprodukts, während nach Reaktion mit *t*BuXPhos lediglich Spuren von **18** gefunden werden konnten (Versuche 1 und 2). Die Einführung der Vinylgruppe gelingt über den *in situ* gebildeten XPhos-Pd(0)-Komplex^[153] bereits bei einer Reaktionstemperatur von 60 °C. Die Verwendung von Kaliumphosphat als Base führte jedoch analog zu bereits beschriebenen Umsetzungen mit **16** (Tab. 2.1) weiterhin zur verstärkten Bildung der Hydroxyverbindung **21** unter Verringerung der Ausbeute von **18**. Bei den untersuchten Umsetzungen in 1,4-Dioxan/H₂O wurden, obgleich geringer Ausbeuten, nach 20 h Reaktionszeit keine Rückstände des Edukts **17** ermittelt, weshalb trotz der stabileren Abgangsgruppe weiterhin eine Zersetzung der Verbindung als konkurrierende Nebenreaktion naheliegt. Der Wechsel zu THF/H₂O lie-

fert hingegen ein aus unvollständigem Umsatz resultierendes Gemisch von **17** und **18**, während bei Versuch 5 in Toluol/H₂O lediglich das Edukt isoliert werden konnte, ohne Hinweis auf eine erfolgte Reaktion. Die Verwendung zweiphasiger Reaktionsgemische begünstigt folglich die Stabilität der Ausgangsverbindung unter den angewendeten Bedingungen, jedoch nicht die angestrebte Umsetzung derselben. Entsprechende Versuche mit Pyrrolon **27** lieferten in 1,4-Dioxan/H₂O ebenfalls geringe Ausbeuten unter Zersetzung der Ausgangsverbindung, die Synthese gelingt jedoch in Toluol/H₂O unter Verwendung von Kaliumcarbonat bei 85 °C in moderater Ausbeute.

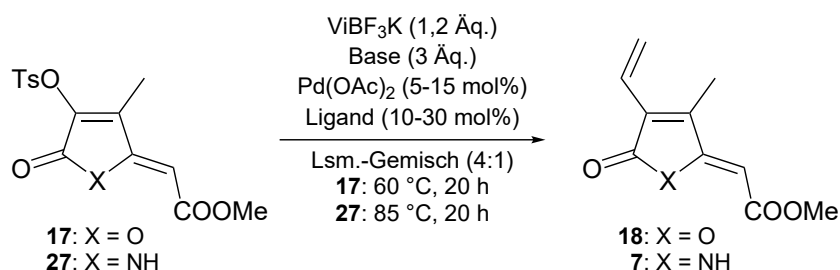


Abbildung 2.14: Reaktionsschema untersuchter SUZUKI-MIYAUURA-Kupplungen mit **17** und **27**.

Versuch	Edukt	Ligand [mol%]	Base	Lsm.-Gemisch (4:1)	Ausbeute [%]
1	17	<i>t</i> BuXPhos (20)	CsF	1,4-Dioxan/H ₂ O	*
2	17	XPhos (20)	CsF	1,4-Dioxan/H ₂ O	46
3	17	XPhos (30)	K ₃ PO ₄	1,4-Dioxan/H ₂ O	*
4	17	XPhos (10)	CsF	THF/H ₂ O	**
5	17	XPhos (14)	CsF	Toluol/H ₂ O	-
6	27	XPhos (14)	CsF	1,4-Dioxan/H ₂ O	23
7	27	XPhos (14)	K ₂ CO ₃	Toluol/H ₂ O	52

Tabelle 2.4: Untersuchte SUZUKI-MIYAUURA-Kupplungen von ViBF₃K mit **17** oder **27** unter Verwendung von Dialkylbiarylphosphanliganden. Pd(OAc)₂/Ligand = 1:2. Ausbeuten von **18** oder **7** nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Ethylacetat/*n*-Heptan, 1:1). *Spuren von **18** im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts. **Gemisch aus **17** und **18** (1,6:1). *t*BuXPhos = 2-Di-*tert*-butylphosphan-2',4',6'-triisopropylbiphenyl, XPhos = 2-Dicyclohexylphosphan-2',4',6'-triisopropylbiphenyl; THF = Tetrahydrofuran; Äq. = Stoffmengenäquivalente (bezogen auf **17/27**), Lsm. = Lösungsmittel.

Zur Umsetzung von **16** oder **17** analoge Nebenreaktionen wie die Bildung eines 5-Hydroxypyrrolons durch formale Addition von Wasser an die exocyclische Doppelbindung wurden im Zuge der Untersuchung verschiedener Reaktionsbedingungen für die Umsetzung von **27** nicht beobachtet. Die Verbindung eignet sich daher für ein breiteres Spektrum an Reaktionsbedingungen von SUZUKI-MIYAJIMA-Kupplungen und liefert im konkreten Beispiel der Umsetzung mit ViBF_3K höhere Ausbeuten als entsprechende Versuche mit dem strukturanalogen Butenolid **17**. Die Stabilität der Verbindung wird dabei ebenfalls durch Wahl eines mit der wässrigen Phase schlecht mischbaren Lösungsmittels begünstigt, wobei im Gegensatz zu **17** eine erfolgreiche Reaktion in Toluol/ H_2O verzeichnet werden konnte, wenngleich unter unvollständigem Umsatz. Dieser kann sowohl auf eine mögliche Zersetzung des gebildeten Pd-Komplexes nach unzureichender Anzahl von Katalysezyklen, als auch auf die denkbare Polymerisation der Vinylboronsäure,^[119] welche aufgrund der verhältnismäßig guten Wasserlöslichkeit von ViBF_3K sowie schnellen Hydrolyse im basischen Milieu zügig gebildet wird,^[116] zurückgeführt werden. Das zweiphasige Reaktionsgemisch begünstigt dabei die Bildung hoher Konzentrationen wasserlöslicher Vinylverbindungen in der wässrigen Phase, welche eine mögliche Polymerisation als konkurrierende Reaktion fördern dürfte. Verringerung der Reaktionstemperatur auf 75 °C sowie Erhöhung des zugegebenen Anteils ViBF_3K auf 1,5 Äq. führten unter analogen Bedingungen zu geringerem Umsatz von **27** als bei Versuch 7. Anhand der unter Abschnitt 2.2 beschriebenen Versuche konnte zudem gezeigt werden, dass durch Reaktion von **27** mit einem stabileren Kupplungsreagenz unter analogen Bedingungen hohe Ausbeuten und Umsätze erzielt werden können. Der unvollständige Umsatz bei der Synthese von **7** scheint daher eher ein aus der Reaktion mit ViBF_3K resultierendes substratspezifisches Problem zu sein, als eines der Stabilität des verwendeten Edukts oder Katalysators.

In Abbildung 2.15 sind die untersuchten Reaktionspfade für die Synthese von **7** als bekanntes Zwischenprodukt der Totalsynthese von Z-BOX B schematisch dargestellt.^[99] Die Darstellung erfolgt dabei aufgrund erhöhter Stabilität der Abgangsgruppe vorteilhaft über **17**, Versuche zur Synthese von **18** über **16** lieferten aufgrund der dominierenden Hydrolyse des Triflats geringe Ausbeuten und eine schlechte Reproduzierbarkeit derselben bei hochskalierten Ansätzen. Die Synthese über **17** gelingt zwar unter ausgewählten Re-

aktionsbedingungen mit moderater Ausbeute, ist jedoch ebenfalls von Nebenreaktionen unter Zersetzung des Edukts geprägt. Umsetzungen von **16** sowie **17** führten abhängig von der eingesetzten Base zu variierenden Mengen der postulierten Hydroxyverbindung **21**, deren Bildungsmechanismus über acyclische Derivate führen kann und zur geringen Stabilität der untersuchten Butenolide unter den Bedingungen der Kupplungsreaktion mit ViBF_3K beiträgt.^[113] Analog zu dieser Annahme verläuft die Ringtransformation von **17** zu **27** über Bildung eines entsprechenden 5-Hydroxypyrrolons **26**, dessen Dehydratisierung sich jedoch auch unter den wässrigen alkalischen Reaktionsbedingungen der weiteren Umsetzung zu **7** als irreversibel erwiesen hat.

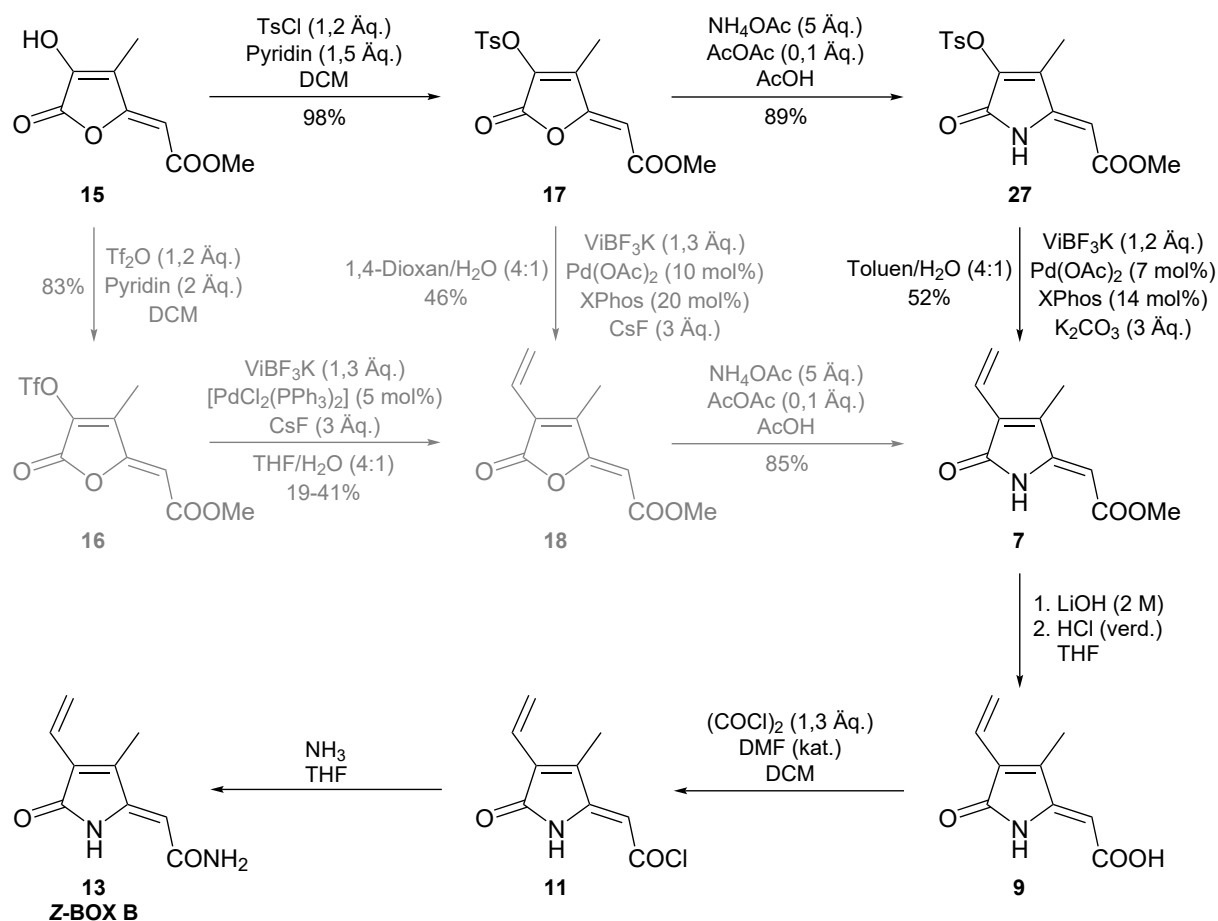


Abbildung 2.15: Reaktionsschema der ausgehend von **15** entwickelten Syntheseroute für **7** mit weiterer literaturanaloger Umsetzung zu Z-BOX B (**13**)^[99] (schwarz) sowie alternative Syntheserouten über die Zwischenprodukte **16** und **18** (grau). Ac = Acetyl, Me = Methyl, Ph = Phenyl, Tf = Triflyl, Ts = Tosyl, Vi = Vinyl; DCM = Dichlormethan, DMF = *N,N*-Dimethylformamid, THF = Tetrahydrofuran, XPhos = 2-Dicyclohexylphosphan-2',4',6'-triisopropylbiphenyl; Äq. = Stoffmengenäquivalente, kat. = katalytisch, verd. = verdünnt.

Zur Vermeidung von Nebenprodukten ist daher ausgehend von **17** die Synthese des Pyrrolons **27** und anschließende Einführung der Vinylgruppe vorteilhaft, statt einer über **18** führenden, umgekehrten Reihenfolge der synthetischen Schritte. Die Kombination aus stabilerer Abgangsgruppe und stabilerem heterocyclischen Grundgerüst erlaubt die Synthese von **7** als Schlüsselverbindung für die weitere Umsetzung zu Z-BOX B in moderater Ausbeute, wobei Zersetzungs- und Nebenreaktionen des Edukts als ausschlaggebende Faktoren verringert oder unterbunden werden.

Bei der von 3-Brom-4-methylfuran-2,5-dion (**1**) ausgehenden Literatursynthese von Z-BOX B (Abb. 1.9) wurde für die Darstellung von **7** über drei Stufen eine Gesamtausbeute von lediglich 4% beschrieben.^[98,99] Die im Zuge der WITTIG-Reaktion erhaltene geringe Ausbeute von **3** sowie präparativ anspruchsvolle Trennung von der regioisomeren Verbindung **2** kann durch Wahl von **15** als Ausgangsverbindung erfolgreich umgangen werden, wobei **7** mit einer Gesamtausbeute von 45% über drei Synthesestufen zugänglich ist. Die Transformation des Methylesters zum Amid gelingt gemäß Literatur über weitere drei Stufen in guten Ausbeuten und kann daher in gleicher Weise für die Synthese der Zielverbindung **13** angewendet werden.^[99]

Die entwickelte Syntheseroute erlaubt die Darstellung von Z-BOX B in deutlich höherer Ausbeute als die bislang bekannte Variante und eröffnet zudem die Möglichkeit, durch Variation der mittels SUZUKI-MIYAUURA-Reaktion eingeführten Substituenten neuartige strukturverwandte Verbindungen effizienter zu synthetisieren. Die Synthese von BOXes sowie ausgewählter Derivate ist im Kontext ihrer biologischen Aktivität (Abschnitt 1.3) insbesondere zur weiteren Untersuchung der SAR von Bedeutung.

2.2 Totalsynthese und strukturelle Untersuchung von Z-BOX C

Das im Zuge der erstmaligen Isolierung und Charakterisierung beschriebene Verfahren zur Darstellung von Z-BOX C durch *in vitro* Oxidation von Bilirubin, Festphasenextraktion aus der wässrigen Phase nach Waschen mit Chloroform und anschließender Isolierung aus dem Produktgemisch mittels präparativer HPLC liefert aufgrund vielfältiger Zerfallsprozesse und -produkte (vgl. Abschnitt 1.2) lediglich geringe Ausbeuten.^[59]

Anhand der über **27** führenden Synthesestrategie (Abb. 2.15) wurde daher die Entwicklung einer Totalsynthese von Z-BOX C vorangetrieben, welche die Darstellung des Hämabbauprodukts in ausreichenden Mengen für umfangreiche Untersuchungen der biologischen Aktivität ermöglichen soll.

Die von **27** ausgehende Syntheseroute für Z-BOX B musste folglich um die Einführung eines Propionsäurerests sowie eine Strategie zum Erhalt der Carbonsäurefunktion bei Transformation des Methylesters zum Amid erweitert werden. Zur Einführung von Alkylresten geeignete SUZUKI-MIYAURA-Reaktionen mit primären Alkylboronsäuren oder -trifluorboraten erfordern aufgrund potenziell stattfindender β -Hydrideliminierungen oftmals spezialisierte Ligandensysteme und Reaktionsbedingungen, um hohe Ausbeuten der Kupplungsprodukte zu erreichen.^[154] Bewährt hat sich dabei für viele Beispiele aus der Literatur 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)-ferrocen (dppf) als bidentater Chelatligand, welcher durch hohen sterischen Anspruch, großen Bisswinkel sowie geringe Neigung zur Dissoziation geeignete (zum Alkyl liganden *cis*-ständige) Valenzorbitale des quadratisch planaren Pd(II)-Komplexes blockiert und die reduktive Eliminierung gegenüber konkurrierender β -Hydrideliminierungen begünstigt.^[155–157] Bereits beschrieben wurde auch eine erfolgreiche C(sp³)–C(sp²)-Bindungsknüpfung unter Verwendung monodentater BUCHWALD-Phosphanliganden, welche zudem die Kupplung von Alkyltrifluorboraten mit weniger reaktiven Substraten, wie etwa Arylchloriden, unter Erhalt hoher Ausbeuten ermöglichen.^[158,159]

Die Synthese des für die Darstellung von Z-BOX C geeigneten Zwischenprodukts **29** gelingt entsprechend in hoher Ausbeute durch Umsetzung von **27** mit Kalium 3-trifluorobo-

ratopropionat-*tert*-butylester (**28**) unter den zuvor beschriebenen optimierten Reaktionsbedingungen für die Umsetzung mit ViBF_3K (Abb. 2.16). Die Synthese von **28** erfolgte nach einer Vorschrift von MOLANDER *et al.* ausgehend von Acrylsäure-*tert*-butylester und Bis(pinakol)diboran sowie anschließender Umsetzung mit KHF_2 .^[158] Durch Verwendung von $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ bei der Umsetzung von **27** unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen konnte aufgrund der inkompatiblen Abgangsgruppe hingegen keine Bildung von **29** verzeichnet werden, der eingesetzte Pd-Komplex erwies sich folglich als ungeeignet, um die Kreuzkupplung zwischen **27** und **28** zu katalysieren.

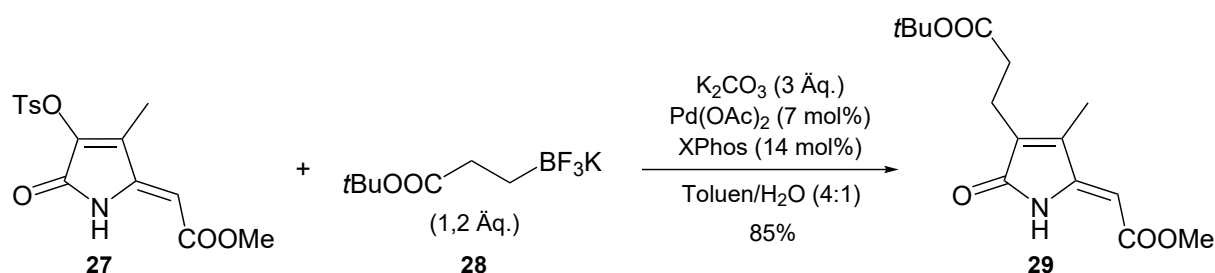


Abbildung 2.16: Synthese von **29** durch Kreuzkupplung des Tosyloxyalkylidenpyrrolons **27** mit Kalium 3-trifluoroboratopropionat-*tert*-butylester **28**. Me = Methyl, *t*Bu = *tert*-Butyl, Ts = Tosyl; XPhos = 2-Dicyclohexylphosphan-2',4',6'-triisopropylbiphenyl; Äq. = Stoffmengenäquivalente.

Durch Synthese von **29** wird die Einführung eines Propionsäurerests in 4-Position mit einer geeigneten Schutzgruppe für die dreistufige Transformation des Methylesters zum Amid kombiniert. Die zunächst erforderliche selektive Esterspaltung kann gemäß Abbildung 2.17 halolytisch durch Umsetzung von **29** mit LiI in DMF bei 135 °C unter wasserfreien Bedingungen erfolgen (Methode A).^[160,161] Diese Variante liefert bedingt durch Zersetzung von **29** unter den nötigen Reaktionsbedingungen nach wässriger Aufarbeitung die Carbonsäure **30** mit einer Ausbeute von lediglich 20%. Verringerung der Reaktionstemperatur auf 130 °C führte nach 24 h hingegen zu geringeren Ausbeuten durch unvollständigen Umsatz von **29**, wenngleich eine Zersetzung der Verbindung durch die geringere thermische Belastung vermindert werden konnte. Unter Ausnutzung der erhöhten Stabilität des *tert*-Butylesters gegenüber basenkatalysierter Hydrolyse erfolgt die Synthese von **30** daher bevorzugt durch Verseifung des Methylesters mit einmolarer wässriger LiOH-Lösung (Methode B). Nach 23 h Reaktionszeit konnte eine Ausbeute von 57% verzeichnet werden,

wobei eine zumindest partiell stattfindende doppelte Esterhydrolyse nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann. Weiterhin muss die zur Extraktion von **30** aus wässriger Lösung erforderliche Einstellung des pH-Wertes durch Zugabe verdünnter Salzsäure mit Bedacht erfolgen, da bereits bei pH-Werten <5 eine gesteigerte Hydrolyse des *tert*-Butylesters festgestellt wurde, durch welche die Ausbeute von **30** zusätzlich reduziert wird.

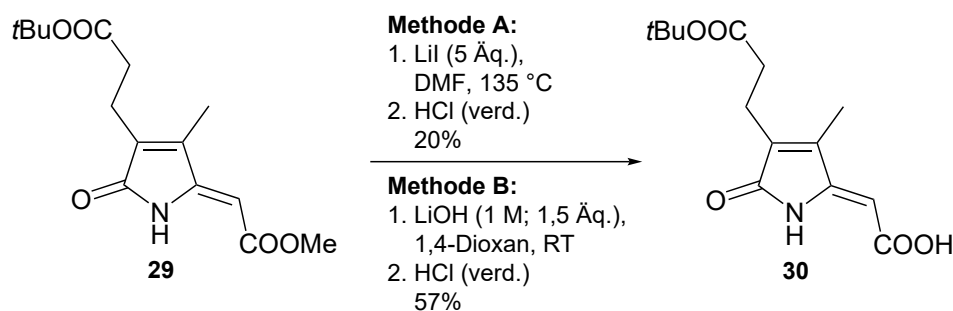


Abbildung 2.17: Untersuchte Methoden **A** und **B** zur selektiven Spaltung des Methylesters von **29**. Me = Methyl, *t*Bu = *tert*-Butyl; DMF = *N,N*-Dimethylformamid; Äq. = Stoffmengenäquivalente, RT = Raumtemperatur, verd. = verdünnt.

Eine im Hinblick auf die Synthese des Amids ebenso denkbare direkte Ammonolyse des Methylesters von **29** durch Umsetzung mit wässriger Ammoniaklösung erschien aufgrund der festgestellten Labilität des *tert*-Butylesters sowie im Zuge der Totalsynthese von Z-BOX A bereits beschriebener geringer Ausbeute und langer Reaktionszeit dieser Variante keine geeignete Alternative zu sein.^[98] Von entsprechenden Versuchen wurde daher in diesem Kontext abgesehen. Die in Abbildung 2.18 dargestellte weitere Umsetzung von **30** mit Oxalylchlorid und katalytischen Mengen DMF in Dichlormethan erlaubt die quantitative Darstellung des Carbonsäurechlorids **31**, welches gelöst in THF analog zu literaturbekannten Vorschriften durch Einleiten von Ammoniak mit hoher Ausbeute zum Carbonsäureamid **32** umgesetzt werden kann.^[98,99] Der *tert*-Butylester erwies sich unter diesen Bedingungen als stabil und kann im letzten Schritt der entwickelten Syntheseroute über eine LEWIS-Säure-vermittelte Hydrolyse abgespalten werden. Die Darstellung von Z-BOX C (**33**) aus **32** erfolgt dabei analog zu einer bekannten Methode für die selektive Entschützung von *tert*-Butylestern in Gegenwart säurelabiler Gruppen durch Umsetzung mit einem Überschuss ZnBr₂ in Dichlormethan für 20 h und anschließender wässriger Aufarbeitung.^[162] Ausgehend von Methyl-3-oxopentanoat gelingt somit die Totalsynthese

von Z-BOX C über insgesamt zehn Synthesestufen, wobei zunächst über drei Schritte die Darstellung von **15** gemäß der publizierten Vorschrift von P. LANGER *et al.* erfolgt.^[108]

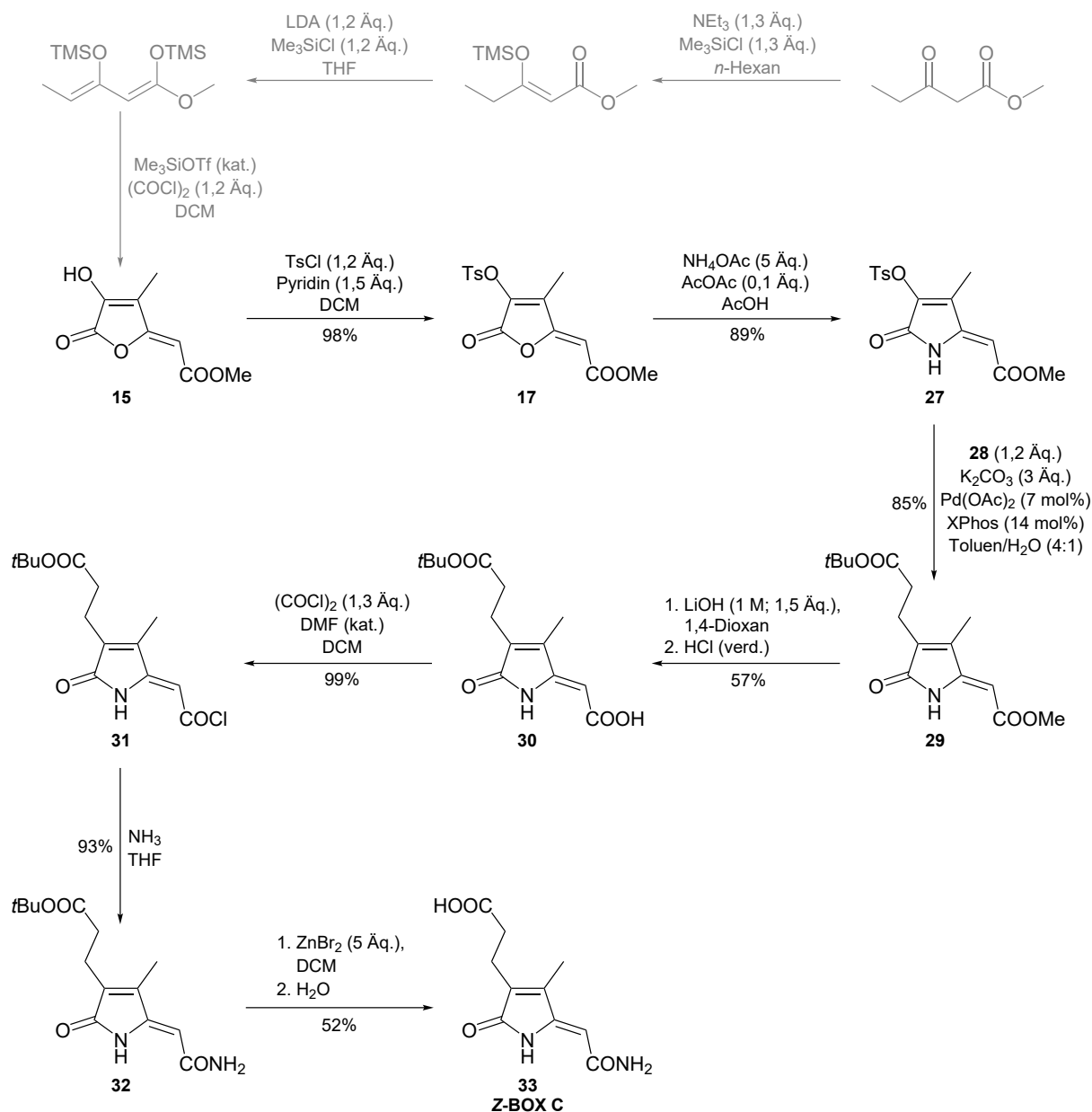


Abbildung 2.18: Reaktionsschema der von Methyl-3-oxopentanoat ausgehenden Totalsynthese von Z-BOX C über die Darstellung von **15** nach P. LANGER *et al.* (grau).^[108,149]

28 = Kalium 3-trifluoroboratopropionat-*tert*-butylester. Ac = Acetyl, Me = Methyl, Et = Ethyl, *t*Bu = *tert*-Butyl, Tf = Triflyl, Ts = Tosyl, TMS = Trimethylsilyl; DCM = Dichlormethan, DMF = *N,N*-Dimethylformamid, LDA = Lithiumdiisopropylamid, THF = Tetrahydrofuran, XPhos = 2-Dicyclohexylphosphan-2',4',6'-triisopropylbiphenyl; Äq. = Stoffmengenäquivalente, kat. = katalytisch, verd. = verdünnt.

Durch weitere Umsetzung des bereits bekannten α -Hydroxy- γ -alkylidenbutenolids **15** konnte Z-BOX C schließlich mit einer Gesamtausbeute von 20% über sieben Stufen zugänglich gemacht werden.^[149] Tosylierung, Ringtransformation und Kreuzkupplung mit dem Alkyltrifluoroboratsalz **28** liefern das Zwischenprodukt **29** mit insgesamt hoher Ausbeute (74%; drei Stufen). Die selektive Hydrolyse des Methylesters gelingt, bedingt durch die Labilität des *tert*-Butylesters, mit moderater Ausbeute von 57%. Die im letzten Schritt nötige Abspaltung des Esters liefert **33** ebenfalls mit moderater Ausbeute, welche auf die geringe Löslichkeit der Verbindung in gängigen organischen Lösungsmitteln und daraus resultierende Einschränkungen bei der Aufreinigung größerer Mengen zurückgeführt werden kann. Die Aufarbeitung des synthetischen Z-BOX C erfolgt daher durch wiederholte Extraktion mit Ethylacetat aus der wässrigen Phase und anschließenden Waschvorgängen des isolierten Feststoffs mit THF.

Über die entwickelte Syntheseroute kann Z-BOX C in ausreichenden Mengen für umfangreiche Untersuchungen pathologischer Effekte bereitgestellt werden, welche mit dem oxidativen Abbau des Häms und seiner Metaboliten in Verbindung stehen können. Eine Untersuchung der Vasoaktivität von Z-BOX C oder möglicher Einflüsse auf die Funktion der Leber beim Krankheitsbild der Cholestase wurde im Gegensatz zu den bereits länger bekannten monopyrrolischen Abbauprodukten Z-BOX A/B bislang nicht beschrieben (vgl. Abschnitt 1.3). Durch diese Untersuchungen wurde eine hohe strukturelle Abhängigkeit der beobachteten biologischen Aktivität sowie Metabolisierung/Exkretion nahegelegt, welche in Analogie auch für Z-BOX C postuliert werden kann und daher weiterer Erforschung bedarf.^[59,100,103] Der totalsynthetische Zugang ist in diesem Kontext ein geeigneter Ausgangspunkt, um ein detaillierteres Verständnis des Einflusses monopyrrolischer Hämmaabbauprodukte auf den menschlichen Körper zu erlangen.

Die spektroskopische und massenspektrometrische Charakterisierung von Z-BOX C erfolgte bereits während der erstmaligen Isolierung durch M. RITTER *et al.* und stimmt mit den Daten der synthetischen Verbindung überein.^[59] Zur weiteren Aufklärung der strukturellen Gegebenheiten im Hinblick auf die Möglichkeiten zur Interaktion mit organischem Gewebe und integrierten Proteinstrukturen wurde eine Probe des synthetisierten Z-BOX C aus Methanol kristallisiert und röntgenstrukturanalytisch untersucht.

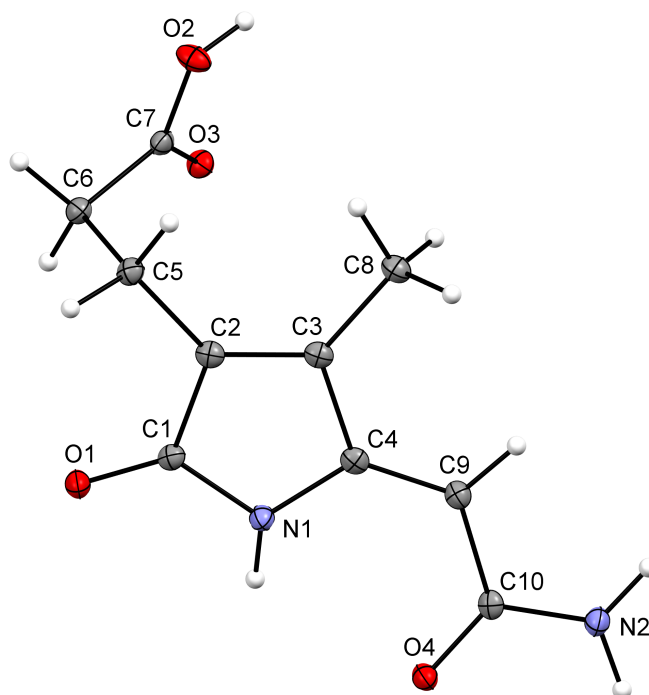


Abbildung 2.19: Molekülstruktur von Z-BOX C (**33**) mit schematischer Atomnummerierung. Thermische Auslenkungsellipsoide repräsentieren 30% Aufenthaltswahrscheinlichkeit, Wasserstoffatome sind mit beliebigen Radien gezeigt. Ausgewählte Bindungslängen [pm]: N1–C1 137,5(3), N1–C4 138,7(3), C1–C2 148,3(3), C2–C3 134,3(3), C3–C4 148,2(3), C4–C9 134,8(3), C9–C10 147,7(3), C2–C5 149,3(3), C5–C6 154,4(3), O1–C1 122,5(3) und -winkel [°]: C1–N1–C4 110,3(2), N1–C1–C2 106,7(2), N1–C4–C3 106,7(2), C1–C2–C3 108,4(2), C2–C3–C4 107,9(2), C4–C9–C10 124,8(2).

Durch die ermittelte, in Abbildung 2.19 dargestellte Molekülstruktur wird die *Z*-Konfiguration der exocyclischen Doppelbindung belegt und analog zu den bereits beschriebenen Strukturen von *Z*-BOX A/B eine planare Anordnung des Pyrrolongrundgerüsts sowie der an C9 gebundenen Amidgruppe gezeigt.^[98,99] Die Bindungslängen von C2–C3 sowie C4–C9 entsprechen typischen Werten für C=C-Doppelbindungen, die übrigen C–C-Abstände denen von Einfachbindungen (herangezogene Referenzwerte für isolierte Bindungen: C(sp²)=C(sp²) 134 pm, C(sp²)–C(sp²) 147 pm, C(sp³)–C(sp³) 154 pm).^[163] Eine Ladungsdelokalisierung innerhalb des konjugierten π -Systems der Verbindung ist folglich vernachlässigbar gering und spielt bei Betrachtungen der Reaktivitätsveranlagung von *Z*-BOX C lediglich eine untergeordnete Rolle. Der Propionsäurerest bricht mit einem Bindungswinkel von 111,6(2)° zwischen C2–C5–C6 sowie einem Torsionswinkel von 74,8(3)°

deutlich die Planarität der Verbindung und stellt in struktureller Hinsicht den größten Unterschied gegenüber Z-BOX B dar. Dieser äußert sich vornehmlich durch die Befähigung zur Ausbildung zusätzlicher Wasserstoffbrückenbindungen, welche die Aggregation in ausgedehnten Netzwerken begünstigen. Das bei der Kristallisation von Z-BOX C gebildete Wasserstoffbrückennetzwerk ist in Abbildung 2.20 dargestellt und zeigt eine Struktur aus zwei Schichten der Verbindungen, welche über die Carboxygruppe der Propionsäurereste verbrückt sind. Die gezeigte Aggregation über Wasserstoffbrücken begründet zudem die bereits beschriebene geringe Löslichkeit von Z-BOX C in gängigen organischen Lösungsmitteln, welche im Einklang mit entsprechenden Berichten über Z-BOX A steht.^[98] Größere Mengen der Verbindung sind daher vornehmlich in DMSO zu lösen.

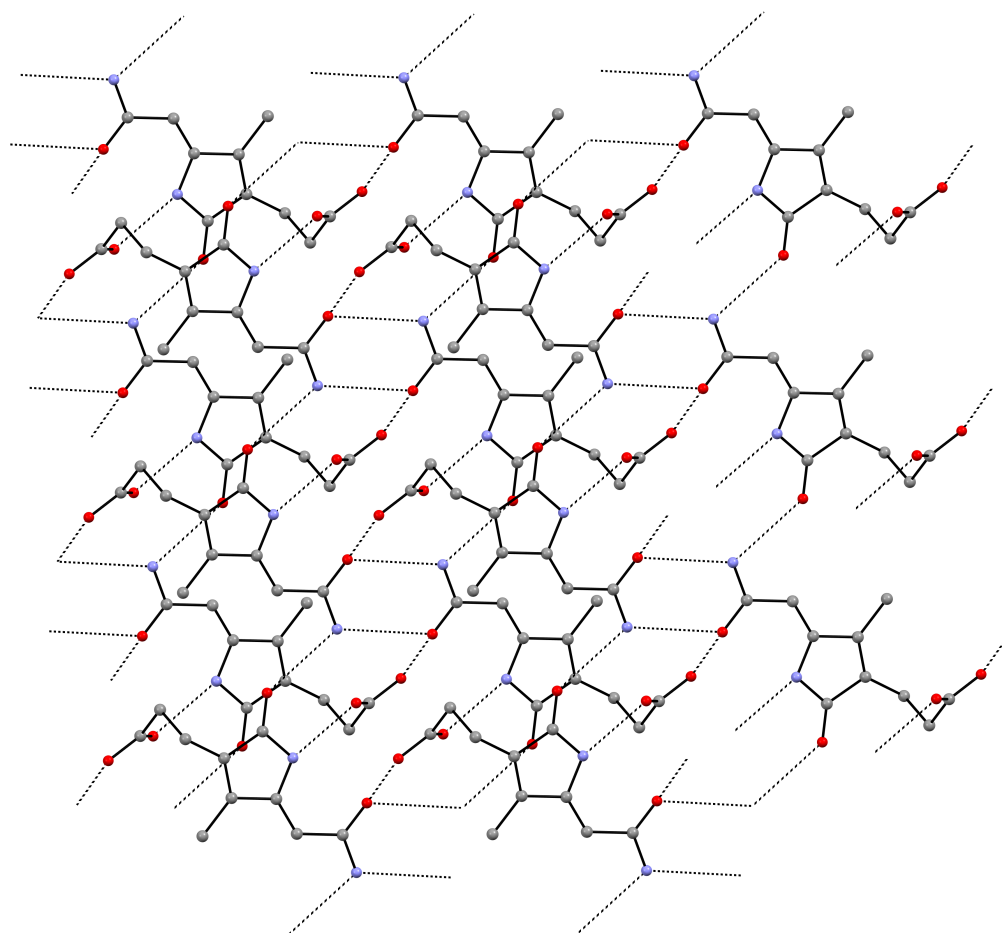


Abbildung 2.20: Darstellung des Wasserstoffbrückennetzwerks von Z-BOX C (**33**) im Kristall. Atome sind mit beliebigen Radien gezeigt und Wasserstoffatome wurden zugunsten der Übersicht nicht abgebildet. Intermolekulare Wasserstoffbrücken sind als gestrichelte Linien gekennzeichnet.

Die Fähigkeit zur Ausbildung vielfacher Wasserstoffbrückenbindungen ist ein charakteristisches Merkmal von BOXes und kann als primäre nicht-kovalente Interaktionsmöglichkeit mit Proteinstrukturen eine entscheidende Voraussetzung zur BOX-induzierten Vasokonstriktion zerebraler Arterien darstellen. Eine hervorgehobene Rolle der Amidgruppe wurde bereits während der Untersuchungen des Einflusses von Z-BOX A/B auf die Funktionalität von Kaliumkanälen (Slo1 BK) postuliert, jedoch unter der Annahme, dass durch Belichtung der BOXes eine Photooxidation zu (inaktivem) MVM erfolgt.^[97] Die Oxidation zu MVM konnte durch spätere Experimente nicht bestätigt werden, nach aktuellem Kenntnisstand ist der beobachtete Verlust biologischer Aktivität durch Belichtung auf eine *E/Z*-Isomerisierung der exocyclischen Doppelbindung zurückzuführen.^[98] Daraus resultierende räumlich veränderte Interaktionsmöglichkeiten über nicht-kovalente Wechselwirkungen können daher als mögliche Ursache der beschriebenen verringerten Vasoaktivität belichteter BOX-Mischungen in Betracht gezogen werden.^[57]

Die Natur der von primären Carbonsäureamiden ausgebildeten Wasserstoffbrückenbindungen wurde bereits umfassend untersucht und zeichnet sich aufgrund der Kombination aus Donor-/Akzeptorfunktion durch Bildung verbrückter Strukturen sowie die Möglichkeit zur Ausbildung mehrfacher Wasserstoffbrücken sowohl über die Amino- als auch die Carbonyleinheit aus.^[164–166] Bei Proteinen wird die räumliche Struktur und entsprechende Funktion maßgeblich durch Wasserstoffbrückenbindungen über die *N*-Alkylamideinheiten bestimmt, durch Interaktion dieser mit geeigneten Effektoren kann folglich auch eine Beeinflussung der Funktionalität angenommen werden.^[167–170] Der Einfluss intrahelikaler Wasserstoffbrücken auf den Öffnungszustand spezifischer Kaliumkanalproteine wurde in der Literatur bereits diskutiert und konnte anhand eines viralen Kaliumkanals mit der Ausbildung anhaltender geschlossener Zustände in Verbindung gebracht werden.^[171]

Die detaillierte Untersuchung der von Z-BOX C ausgebildeten Wasserstoffbrückenbindungen liefert eine Übersicht solcher Interaktionsmöglichkeiten der Verbindung und wurde ausgehend von der im Kristall gefundenen Aggregation vorgenommen. Abbildung 2.21 zeigt die ermittelten intermolekularen Wasserstoffbrücken sowie mögliche weitere elektrostatische Wechselwirkungen geeigneter Struktureinheiten. Zugehörige Abstände und Winkel sind in Tabelle 2.5 zusammengefasst.

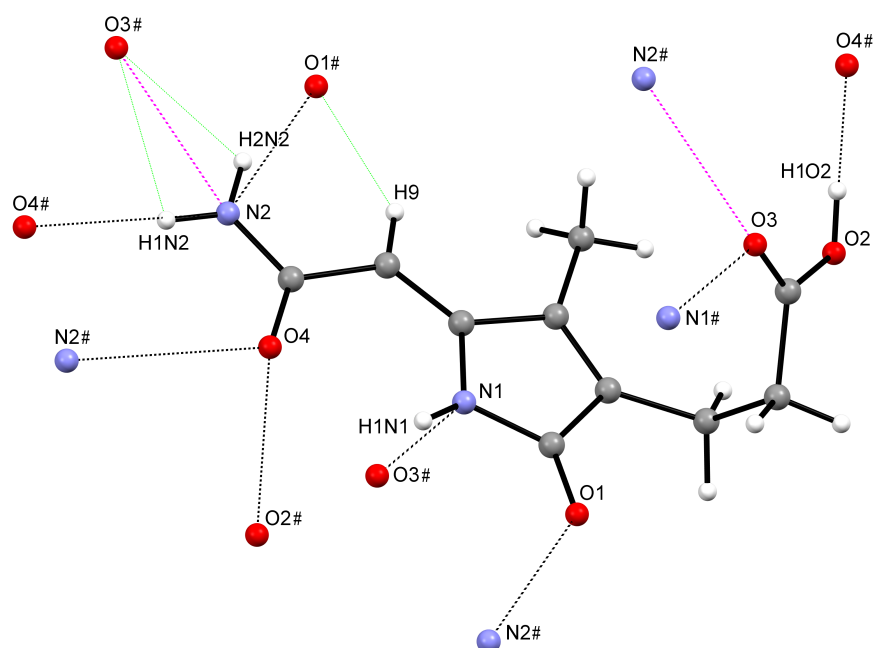


Abbildung 2.21: Repräsentation intermolekularer Wasserstoffbrückenbindungen (schwarz, gestrichelt) sowie möglicher elektrostatischer Wechselwirkungen (grün/violett, gestrichelt) von *Z*-BOX C (**33**) im Kristall. Atome sind mit beliebigen Radien gezeigt, äquivalente Atome benachbarter Moleküle wurden mit # gekennzeichnet.

D–H...A	D–H	H...A	D...A	∠ D–H...A
N1–H1N1...O3#1	0,89(3)	1,97(3)	2,813(2)	158(3)
N2–H1N2...O4#2	0,92(3)	2,23(3)	3,144(3)	172(3)
N2–H2N2...O1#3	0,95(3)	2,06(3)	2,961(3)	158(2)
O2–H1O2...O4#4	0,88(4)	1,80(4)	2,681(2)	175(3)
N1–H1N1...O4	0,89(3)	2,42(3)	2,857(2)	111(2)
C9–H9...O1#3	0,99(3)	2,38(3)	3,247(3)	145(2)
N2–H1N2...O3#5	0,92(3)	2,59(3)	2,827(3)	95(2)
N2–H2N2...O3#5	0,95(3)	2,42(3)	2,827(3)	106(2)

Tabelle 2.5: Abstände [Å] und Winkel [°] der Wasserstoffbrückenbindungen sowie möglicher elektrostatischer Wechselwirkungen von *Z*-BOX C (**33**) im Kristall. D: Donoratom, A: Akzeptoratom. Symmetrietransformationen zur Generierung äquivalenter Atome: #1: $-x+1, -y, -z+1$; #2: $-x+1, -y+1, -z$; #3 $x, y+1, z$; #4 $x, y, z+1$; #5 $-x+1, -y+1, -z+1$.

Von der Lactameinheit sowie dem Propionsäurerest können einfache H-Donor/Akzeptor Wechselwirkungen unter Bildung entsprechender N–H···O sowie O–H···O Brückenbindungen mit benachbarten Molekülen festgestellt werden, die Interaktionen der Amidgruppe im Aggregat von Z-BOX C erweisen sich hingegen als deutlich komplexer. Die Ausbildung mehrfacher Wasserstoffbrücken wird durch eine verglichen mit isolierten C=O oder NH₂ Einheiten deutlich erhöhte H-Donor und -Akzeptorfähigkeit des Strukturelements begünstigt, welche anhand der zwitterionischen mesomeren Grenzstruktur von Carbonsäureamiden (Abb. 2.22) verdeutlicht werden kann.^[164] Als spezielle Formen mehrfacher Wasserstoffbrücken wurden in der Literatur bereits die gegabelte Interaktion zweier Akzeptorgruppen mit einer H-Donorgruppe (**b**) sowie die zweifache Wasserstoffbrücke an ein gemeinsames Akzeptoratom (**c**) beschrieben.^[165,172]

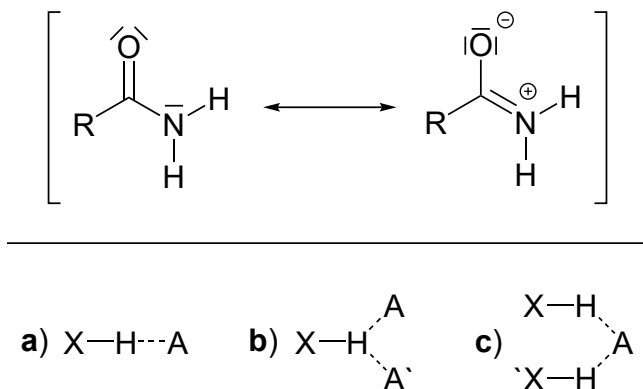


Abbildung 2.22: Mesomere Grenzstrukturen eines Carbonsäureamids (oben) und schematische Darstellung verschiedener Arten von Wasserstoffbrücken (unten) aus der Literatur.^[164,165,172] a) einfache (lineare) Wasserstoffbrückenbindung; b) gegabelte (dreizentrig) Wasserstoffbrücke; c) zweifache Wasserstoffbrücke an ein Akzeptoratom.

Über N2(H)···O4# sowie O4···(H)N2# Wasserstoffbrückenbindungen der Amidgruppen erfolgt im Kristall eine nahezu planare Verknüpfung zweier Moleküle von Z-BOX C. Zwischen O2#(H)···O4···(H)N2# wird zudem eine zweifache intermolekulare Wasserstoffbrücke gemäß (**c**) ausgebildet, wobei eine zusätzliche intramolekulare Wechselwirkung von O4 mit N1–H1N1 angenommen werden kann, welche jedoch aufgrund der Beteiligung des Protons in einer Brückenbindung zu O3# sowie des verhältnismäßig spitzen Winkels von 111(2)° als geringer einzustufen ist. Eine weitere Wasserstoffbrücke wird über

N2–H2N2···O1# ausgebildet, beide Protonen der NH₂-Einheit sind folglich an separaten Interaktionen mit H-Akzeptorgruppen beteiligt und begünstigen neben der Carboxygruppe die intermolekulare Vernetzung. Analog zu N1–H1N1···O3# zeigt der Wasserstoffbrückenwinkel N2–H2N2···O1# von 158(2)° eine deutliche Abweichung gegenüber der idealen linearen Anordnung von 180°, was neben sterischen Gründen auch auf mögliche zusätzliche elektrostatische Wechselwirkungen zurückgeführt werden kann.

Auf Grundlage der durch induktive Effekte benachbarter Gruppen erhöhten Azidität von H9 kann auch eine erhöhte Befähigung des Protons zur elektrostatischen Interaktion mit O1# angenommen werden, welche gegenüber der gekennzeichneten Wasserstoffbrückenbindungen jedoch schwächer sein dürfte. So liegt der H9···O1# Abstand mit 2,38(3) Å über den H···A Abständen der beschriebenen intermolekularen Wasserstoffbrücken und der C9–H9···O1# Winkel ist mit 145(2)° kleiner als der durch die N2–H2N2···O1# Brückenbindung gebildete von 158(2)°. Als weitere (schwache) elektrostatische Interaktion kann der geringe N2···O3# Abstand betrachtet werden, welcher mit 2,827(3) Å im Rahmen der D···A Abstände intermolekularer Wasserstoffbrücken liegt und nur geringfügig größer ist, als der für die N1–H1N1···O3# Brückenbindung ermittelte von 2,813(2) Å. Aufgrund der Beteiligung des freien Elektronenpaares vom Stickstoff am konjugierten π -System der Amidgruppe ist die Repulsion gegenüber nukleophiler Gruppen verringert, wodurch zusätzliche Wechselwirkungen mit diesen begünstigt werden können. Analog zu den übrigen Carbonyl-Sauerstoffatomen von Z-BOX C kann folglich auch für O3 eine zweifache Beteiligung an intermolekularen elektrostatischen Wechselwirkungen im Kristall postuliert werden.

Als Indiz für die Stärke der beschriebenen nicht-kovalenten Interaktionen kann ein Vergleich der D···A Abstände mit den VAN-DER-WAALS (VdW) Radien der beteiligten Elemente herangezogen werden.^[173,174] Die Abstände der in Abbildung 2.21 gekennzeichneten intermolekularen Wasserstoffbrücken sind mit Ausnahme des N2···O4# Abstands kleiner als die Summe der VdW-Radien von H-Donor sowie -Akzeptoratom (gemäß Literaturdaten: $\sum r(\text{VdW})[\text{N}, \text{O}] = 3,07 \text{ Å}$; $\sum r(\text{VdW})[\text{O}, \text{O}] = 3,04 \text{ Å}$).^[175,176] Die zwischen den Amidgruppen zweier Z-BOX C Moleküle vorliegenden Wasserstoffbrückenbindungen sind mit einem N2···O4# beziehungsweise O4···N2# Abstand von 3,144(3) Å gemes-

sen daran als schwächere Interaktionen einzustufen. Für eine eingehende Beurteilung der Bindungsstärke müssen jedoch auch die Linearität der Wasserstoffbrücke sowie mögliche Beteiligungen der zugehörigen Atome in weiteren H-Donor/Akzeptorwechselwirkungen berücksichtigt werden, welche unter den funktionellen Gruppen von Z-BOX C unterschiedlich stark ausgeprägt sind.

Die strukturelle Untersuchung von Z-BOX C offenbart vielfältige Möglichkeiten nicht-kovalenter Interaktionen über Wasserstoffbrückenbindungen, welche bei zukünftigen Untersuchungen der biologischen Aktivität und den daraus möglicherweise resultierenden Überlegungen zu Wirkungsmechanismen berücksichtigt werden sollten. Hervorzuheben ist jedoch, dass die charakteristische Carbonsäureamid- und Lactamstruktureinheit von Z-BOXes mit der entsprechenden Befähigung zur Interaktion über Wasserstoffbrücken zwar relevant für die Vermittlung der biologischen Aktivität sein kann, jedoch nach aktuellem Kenntnisstand kein alleiniges Kriterium für die Ausprägung derselben ist. Für Z-BOX A und Z-BOX B wurden deutliche Unterschiede der Vasoaktivität, Wirkung auf die Morphologie von Leberzellen sowie Pharmakokinetik festgestellt (vgl. Abschnitt 1.3), welche strukturell allein auf die geänderte Position der Vinylgruppe zurückzuführen sind. Es muss folglich weitere Faktoren geben, durch welche die Interaktionsmöglichkeiten von BOXes in biologischen Systemen bestimmt und die resultierenden pathologischen Effekte maßgeblich beeinflusst werden.

2.3 Synthese und Untersuchungen zur Stabilität von MVM

Neben den Z-BOXes A - C gehören auch Hämatinsäure sowie 3-Methyl-4-vinylmaleimid (MVM) zu bereits bekannten Vertretern monopyrrolischer Hämabbauprodukte (siehe Abschnitt 1.2). Obwohl beide Verbindungen zur Gruppe der Maleimide gehören, welche aufgrund der aktivierten C=C-Doppelbindung reaktive Partner für Additionsreaktionen darstellen, ist über die biologische Aktivität von Hämatinsäure sowie MVM im Kontext des Auftretens zerebraler Vasospasmen nach einer SAB bislang wenig berichtet worden.^[101] MVM ist neben Z-BOX A und B ein Bestandteil der von K. R. KRANC *et al.* applizierten Mischungen zur Bestätigung vasoaktiver Effekte der Abbauprodukte gewesen, wurde jedoch nicht isoliert untersucht.^[57]

Zur Aufklärung der Reaktivität von MVM als Akzeptor in Thiol-MICHAEL-Additionsreaktionen wurden bereits Versuche mit 2-Mercaptoethanol unter nachgestellten physiologischen Bedingungen beschrieben, bei welchen sowohl an der Vinylgruppe als auch der endocyclischen Doppelbindung Additionen über die Mercaptogruppe festgestellt wurden. Umsetzungen mit Glutathion lieferten hingegen lediglich Additionsprodukte unter Beteiligung der Vinylgruppe, welche auf den erhöhten sterischen Anspruch des Glutathions zurückgeführt wurden.^[177] Analoge Reaktionen können folglich auch *in vivo* postuliert werden, wobei durch oxidativen Hämabbau freigesetztes MVM etwa mit Thiolresten Cystein-enthaltender Proteine sowie weiteren geeigneten Nukleophilen reagieren und darüber die Funktionalität betroffener Areale im Organismus beeinflussen könnte.

Als Zugangsmöglichkeit für MVM wurde bislang lediglich die aufwändige Isolierung aus dem komplexen Produktgemisch der *in vitro* Oxidation von Bilirubin oder Biliverdin mit variierenden, jedoch stets geringen Ausbeuten von 5-10% beschrieben.^[90,178] Als alternativer Zugangsweg ist daher die in Abbildung 2.23 dargestellte gezielte Synthese der Verbindung ausgehend von 3-Brom-4-methylfuran-2,5-dion (**1**) entwickelt worden, welche in zwei Stufen über Ringtransformation zu 3-Brom-4-methyl-1*H*-pyrrol-2,5-dion (**34**) und anschließender Kreuzkupplung mit ViBF₃K erfolgt. Die zur Synthese von **27** (Abb. 2.11) analoge Umsetzung von **1** mit Ammoniumacetat in Essigsäure liefert **34** mit einer Aus-

beute von lediglich 28%, eine Steigerung auf 40% konnte hingegen durch Umsetzung mit 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (HMDS) sowie Methanol in Acetonitril entsprechend einer bekannten Vorschrift zur Synthese von Maleimiden aus Maleinsäureanhydriden erreicht werden.^[179] Umsetzung von **1** nach dieser Methode führten unter höheren Temperaturen (100 °C) oder kürzeren Reaktionszeiten zu einer Verringerung der Ausbeute von **34**, welche jedoch auch unter den dargestellten optimierten Bedingungen als bestenfalls moderat verzeichnet wurde. Die im Rahmen der Totalsynthesen von Z-BOX A/B beschriebenen Bedingungen zur Einführung einer Vinylgruppe mittels SUZUKI-MIYAUURA-Reaktion erwiesen sich als geeignet, MVM durch entsprechende weitere Umsetzung von **34** zu synthetisieren. Durch säulenchromatographische Aufreinigung sowie anschließende Sublimation im Feinvakuum konnte analytisch reines MVM als farbloser feinkristalliner Feststoff erhalten werden.

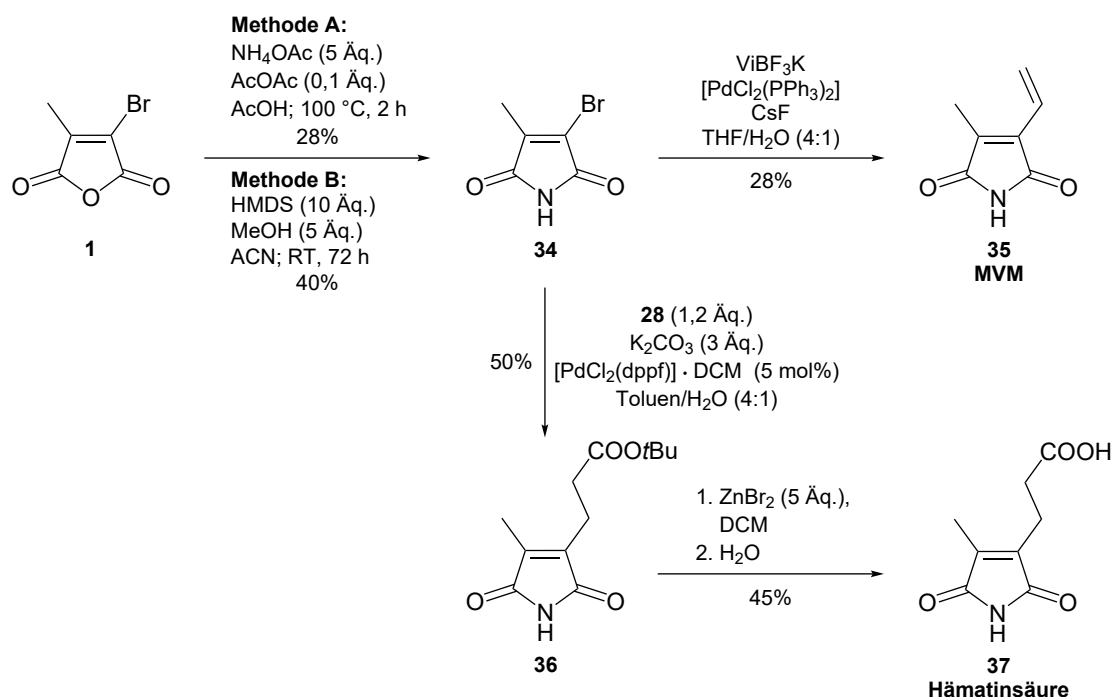


Abbildung 2.23: Reaktionsschema der ausgehend von 3-Brom-4-methylfuran-2,5-dion (**1**) entwickelten Synthesen von 3-Methyl-4-vinylmaleimid (MVM, **35**) sowie Hämatinsäure (**37**). **28** = Kalium 3-trifluoroboratopropionat-*tert*-butylester. Ac = Acetyl, Me = Methyl, Ph = Phenyl, *t*Bu = *tert*-Butyl, Vi = Vinyl; ACN = Acetonitril, DCM = Dichlormethan, dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen, HMDS = 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan, THF = Tetrahydrofuran; Äq. = Stoffmengenäquivalente, RT = Raumtemperatur.

Für die Darstellung von Hämatinsäure wurde bereits eine von 3,4-Dimethylfuran-2,5-dion ausgehende Variante beschrieben, welche über vier Stufen eine Gesamtausbeute von 23% liefert und somit einen Zugang unabhängig vom oxidativen Abbau des Häms oder entsprechenden Metaboliten ermöglicht.^[180] Ausgehend von **1** gelingt die Synthese von Hämatinsäure entsprechend der unter Abschnitt 2.2 beschriebenen Strategie zur Einführung eines Propionsäure-*tert*-butylestersubstituenten und anschließender Esterhydrolyse über drei Stufen, jedoch mit geringerer Gesamtausbeute als die vierstufige Literatursynthese. Anhand der erfolgreichen Synthese konnte demonstriert werden, dass beide bekannten Hämabbauprodukte des Maleimid-Strukturtyps ausgehend von **1** über die Darstellung von **34** zugänglich sind und durch Kreuzkupplung mit geeigneten Trifluoroboratsalzen synthetisiert werden können. Die dargestellte Synthese von Hämatinsäure stellt lediglich einen Beleg für den Zugang über diese Synthesestrategie dar, eine weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen/Ausbeuten erfolgte nicht.

Im Rahmen der bisherigen Berichte über MVM wurde bereits die Neigung der Verbindung zur Polymerisation beschrieben, welche bei der Lagerung sowie Handhabung für weitere Experimente bedacht werden muss.^[181,182] Während der Synthese aus **34** in THF/H₂O konnte nach 23 h bei 70 °C keine Bildung von polymerem Material festgestellt werden. Vollständiges Einengen der Reaktionslösung im Zuge der Aufarbeitung führte jedoch zur Bildung eines schwerlöslichen Feststoffs, welcher auf eine einsetzende Polymerisation des MVMs zurückgeführt werden kann. Wurde das Produkt während der gesamten Aufreinigung in Lösung gehalten, konnte diese hingegen weitestgehend vermieden werden. Die nach Säulenchromatographie erhaltene große Menge noch geringfügig verunreinigten MVMs spricht für einen hohen Umsatz während der Kreuzkupplungsreaktion, anschließende Sublimation (0,02 mbar, RT→50 °C) zugunsten der Reinheit führt jedoch zu hohen Verlusten durch Polymerisation in der Vorlage und begründet die angegebene Ausbeute von 28% für die analytisch reine Verbindung. Höhere Ausbeuten könnten durch Sublimation bei niedrigeren Drücken aus einer auf ~4 °C gekühlten Vorlage erreicht werden, bei dieser Temperatur gelagerte Proben des Rohprodukts erwiesen sich für über 5 Tage als stabil. Lagerung des reinen MVMs bei Raumtemperatur an Luft führte analog zu Beschreibungen aus der Literatur innerhalb weniger Tage zur Polymerisation eines großen

Anteils der Verbindung unter blass-gelber Verfärbung des zuvor farblosen Feststoffs.^[181] ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchung einer für 14 Tage bei Raumtemperatur an Licht gelagerten Probe des synthetisierten MVMs zeigte noch Anteile der monomeren Verbindung im Gemisch, neben schlecht aufgelösten breiten Signalen im Bereich von 1,0-2,3 ppm sowie im Tieffeld um 10,65 und 11,35 ppm. In Abbildung 2.24 sind ATR- (engl. *attenuated total reflection*) IR-Spektren von reinem MVM sowie der teilweise polymerisierten Probe vergleichend dargestellt und charakteristische Absorptionsbanden der funktionellen Gruppen gekennzeichnet.

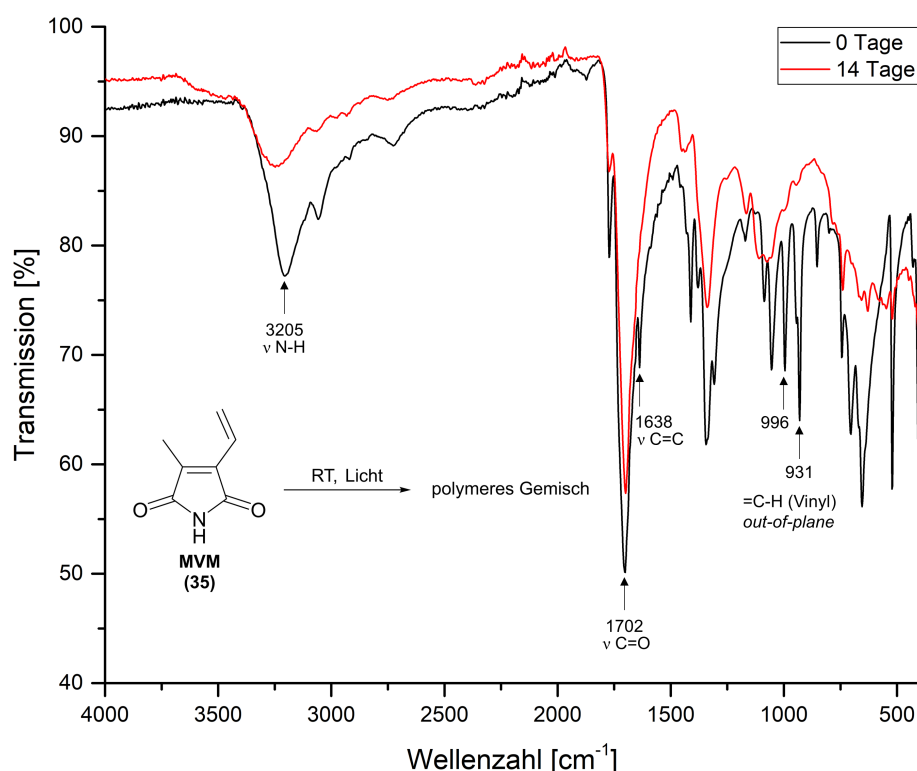


Abbildung 2.24: ATR-IR-Spektren von MVM (**35**) (schwarz) sowie des nach Lagerung für 14 Tage bei Raumtemperatur an Licht erhaltenen polymeren Produktgemisches (rot) mit Kennzeichnung charakteristischer Absorptionsbanden.

Während die Banden der N–H- sowie C=O-Valenzschwingungen weiterhin deutlich erkennbar sind, kann die im Spektrum der reinen Verbindung teilweise überlagerte Bande einer C=C-Valenzschwingung bei 1638 cm^{-1} im polymeren Gemisch nicht mehr ausgemacht werden. Zudem sind im *Fingerprint*-Bereich des Spektrums deutliche Unterschiede zwischen $850\text{--}1100\text{ cm}^{-1}$ sichtbar. Die scharfen Banden bei 931 sowie 996 cm^{-1} können

den *out-of-plane*-Deformationsschwingungen der Vinylgruppe von MVM zugeordnet werden, deren Verschwinden im Zuge der Polymerisation im Einklang mit entsprechenden Berichten über poly(MVM) aus der Literatur steht. Durch IR-spektroskopische Untersuchung von MVM im Rahmen der Aufklärung polymerer Bestandteile von Gallensteinen wurde die Abwesenheit dieser Banden als Hinweis auf eine Polymerisation unter direkter Beteiligung der Vinylgruppe gedeutet.^[182] Das anhand der aufgereinigten synthetischen Verbindung erhaltene Spektrum zeigt ähnliche Veränderungen nach Lagerung bei Raumtemperatur und unterstützt somit diese These. Die bislang beschriebene Neigung von MVM zur Polymerisation bezieht sich auf den reinen Feststoff und ist temperaturabhängig. Lagerung bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss führte ebenfalls zu polymeren Gemischen, nach 4 Monaten bei -20 °C konnte hingegen keine Veränderung der Verbindung im ¹H-NMR-Spektrum festgestellt werden. Entgegen früherer Beschreibungen zur Stabilität von MVM erscheint die Lagerung unter Stickstoffatmosphäre nicht notwendig, um eine Polymerisation des Feststoffs zu vermeiden.^[181]

Bei der Bildung von MVM als Folge des oxidativen Abbaus von Häm und seiner Metaboliten sowie einer Applikation der Verbindung zur Untersuchung möglicher Einflüsse auf den Organismus spielt die Stabilität in gelöster Form eine hervorgehobene Rolle, über welche bislang jedoch wenig bekannt ist. Die Wahl des Lösungsmittels für entsprechende Experimente bei gleichzeitiger Analyse gebildeter polymerer Produkte ist durch das Löslichkeitsverhalten derselben stark eingeschränkt, auf Grundlage der zuvor anhand von Festphasenpolymerisation erhaltenen poly(MVM)-Gemische und der ermittelten Löslichkeit dieser wurden NMR-spektroskopische Untersuchungen zur Stabilität von MVM-Lösungen in DMSO durchgeführt.

Abbildung 2.25 zeigt die Veränderung einer 4,5 mM Lösung von MVM in [D₆]DMSO über den Verlauf von 14 Wochen bei Raumtemperatur an Licht. Während bei der Lagerung als Feststoff unter analogen Bedingungen bereits nach 24 h große Anteile polymeren Materials gefunden wurden, erweist sich die in DMSO gelöste Verbindung in der angegebenen Konzentration nach 2 Wochen als weitestgehend stabil. In den darauf folgenden Spektren 4-14 werden weitere Signalsätze sichtbar, wobei sich der Anteil zugehöriger Verbindungen in der Lösung stetig erhöht, unter Verringerung der Intensität verbliebener MVM-Signale.

Im Bereich von 10,5–11,7 ppm werden mehrere neue Signale beobachtet, welche gegenüber der N–H-Protonenresonanz von MVM bei 10,80 ppm sowohl hoch- als auch tieffeldverschoben sind. Zwischen 5,0–7,0 ppm können abgesehen von einer verringerten Intensität der C–H_{Vinyl}-Signale des MVMs hingegen nur geringe Veränderungen festgestellt werden, wodurch eine Reaktion der Vinylgruppe im Zuge der gezeigten Bildung bislang unbekannter Verbindungen nahegelegt wird. Im Hochfeld zwischen 1,0–3,0 ppm wird eine Vielzahl neuer Signale beobachtet, wobei neben Singulettis auch Hinweise auf Kopplungsmuster erkannt werden können.

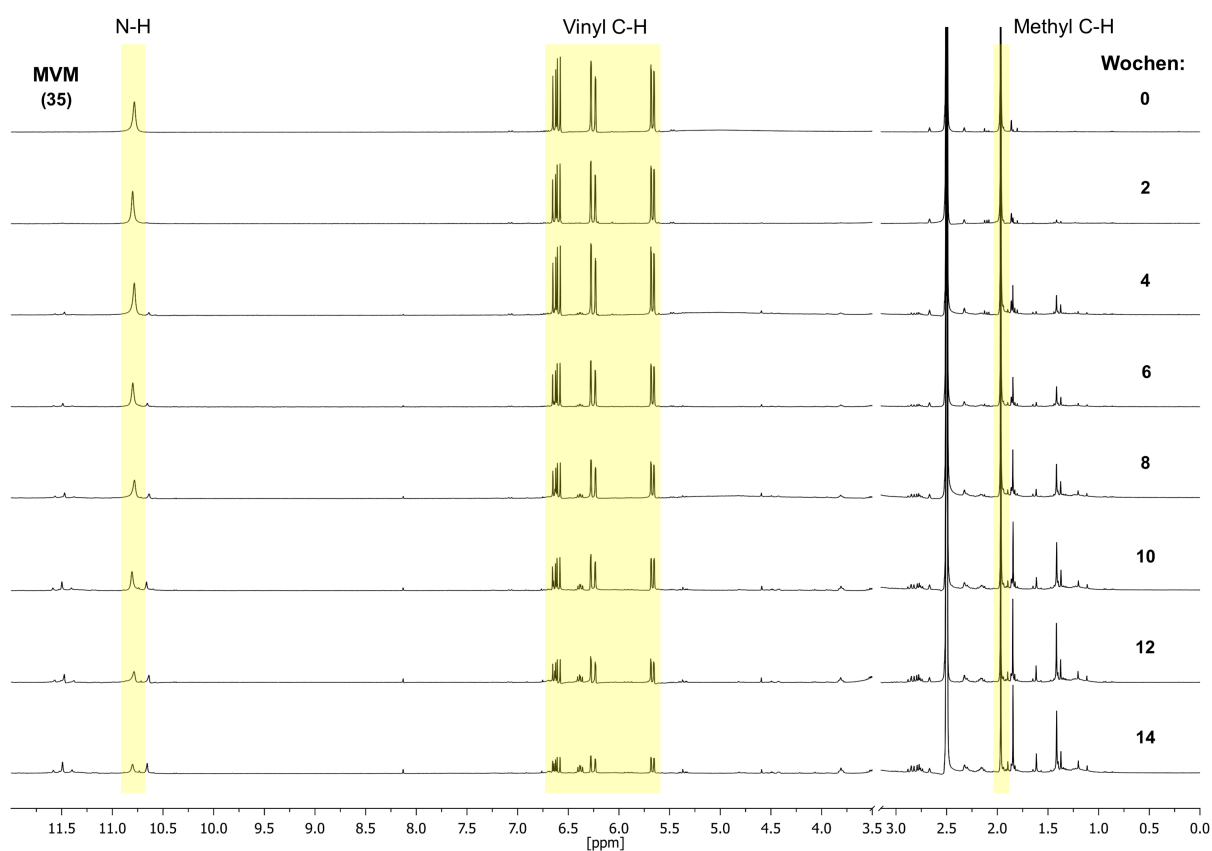


Abbildung 2.25: ^1H -NMR-Spektren (400,13 MHz, 297 K) einer Lösung von MVM (**35**) in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ (4,5 mmol/L, RT, Licht) über den Verlauf von 14 Wochen mit gekennzeichneten Bereichen zugehöriger Protonenresonanzen. Intensitäten wurden bezogen auf das Lösungsmittelrestsignal bei 2,50 ppm angeglichen, das H_2O -Signal bei 3,15–3,50 ppm ist zugunsten der Übersicht nicht dargestellt.

Bei einer in D_2O gelösten Probe geringerer Konzentration (0,8 mmol/L) wurde bereits nach 2 Wochen unter identischen Bedingungen die Bildung eines farblosen Niederschlags sowie deutlicher Signalsätze wie im späteren Verlauf der ^1H -NMR-Messreihe in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

beobachtet, jedoch ebenfalls nur unter partieller Umsetzung des gelösten MVMs. Abhängig vom Lösungsmittel (protisch/aprotisch) kann folglich eine unterschiedliche Stabilisierung des MVMs angenommen werden, welche die Effekte höherer Verdünnung in diesem Fall überwiegt. Der im verwendeten $[D_6]$ DMSO enthaltene Wasseranteil muss bei dieser Überlegung allerdings als Bestandteil der Lösung berücksichtigt werden. Für eine Abschätzung der Stabilität von MVM in biologischen Systemen ist die Betrachtung wässriger Lösungen sowie Konzentrationen im μM -Bereich relevant, die Nachstellung dieser Bedingungen eignet sich jedoch schlecht für detaillierte NMR-spektroskopische Untersuchungen und wurde daher nicht verfolgt.

Eine Gegenüberstellung der 1H - und $^{13}C\{^1H\}$ -NMR-Spektren von MVM sowie des nach 14 Wochen Lagerung in $[D_6]$ DMSO erhaltenen Gemisches ist in Abbildung 2.26 dargestellt und verdeutlicht die veränderten Bereiche der Spektren nach Reaktion des MVMs. Da in der $[D_6]$ DMSO-Probe nach dieser Zeit keine Bildung schwerlöslicher Feststoffe beobachtet wurde, kann von einem vollständigen Abbild der (in ausreichender Menge) gebildeten Produkte ausgegangen werden.

Im 1H -NMR-Spektrum sind zwischen 1,0-2,5 ppm sowie im Bereich der N–H-Protonenresonanz zwischen 10,4-10,8 und 11,1-11,6 ppm breite Signale erkennbar, welche sich deutlich von der Basislinie abheben und auf bereits enthaltene polymere Bestandteile hindeuten. Die übrigen, besser aufgelösten Signale des Spektrums können als Beleg für das gleichzeitige Vorliegen oligomerer oder niedermolekularer Verbindungen aufgefasst werden, welche ausgehend von MVM gebildet wurden. Die Häufung von Singulett im Bereich der Methylgruppe sowie des N–H-Protons spricht für eine Vielzahl dieser Funktionalitäten im Produktgemisch, wobei die deutlichen Unterschiede der chemischen Verschiebung auf jeweils unterschiedliche Konstitutionen der Verbindungen hinweisen. Zwischen 3,5-10,4 ppm können hingegen nur wenige neue Signale mit geringer Intensität ausgemacht werden. Neben dem durch hohe Entschirmung hervorgerufenen Singulett bei 8,13 ppm sind im Bereich der Vinylprotonen von MVM ein weiteres Signal bei 6,64 ppm sowie ein Doppeldublett bei 6,38 ppm ($J_{H,H} = 10,8$ Hz; 7,7 Hz) hervorzuheben, welche für das Vorliegen olefinischer Protonen sprechen. Signalsätze möglicher Vinylgruppen sind im Produktgemisch hingegen nicht erkennbar, weshalb entsprechend der vorherigen Ausführungen eine Reaktion

über diese angenommen werden kann. Das $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum zeigt vier deutliche neue Signale mit chemischen Verschiebungen im Bereich der Carbonylgruppen (2, 5) sowie vier weitere in Umgebung der endocyclischen Alken-Kohlenstoffatome (3, 4) von MVM. Die zusätzlichen Signale im Hochfeld des Spektrums sprechen für unterschiedliche Alkyl-Strukturelemente der gebildeten Verbindungen.

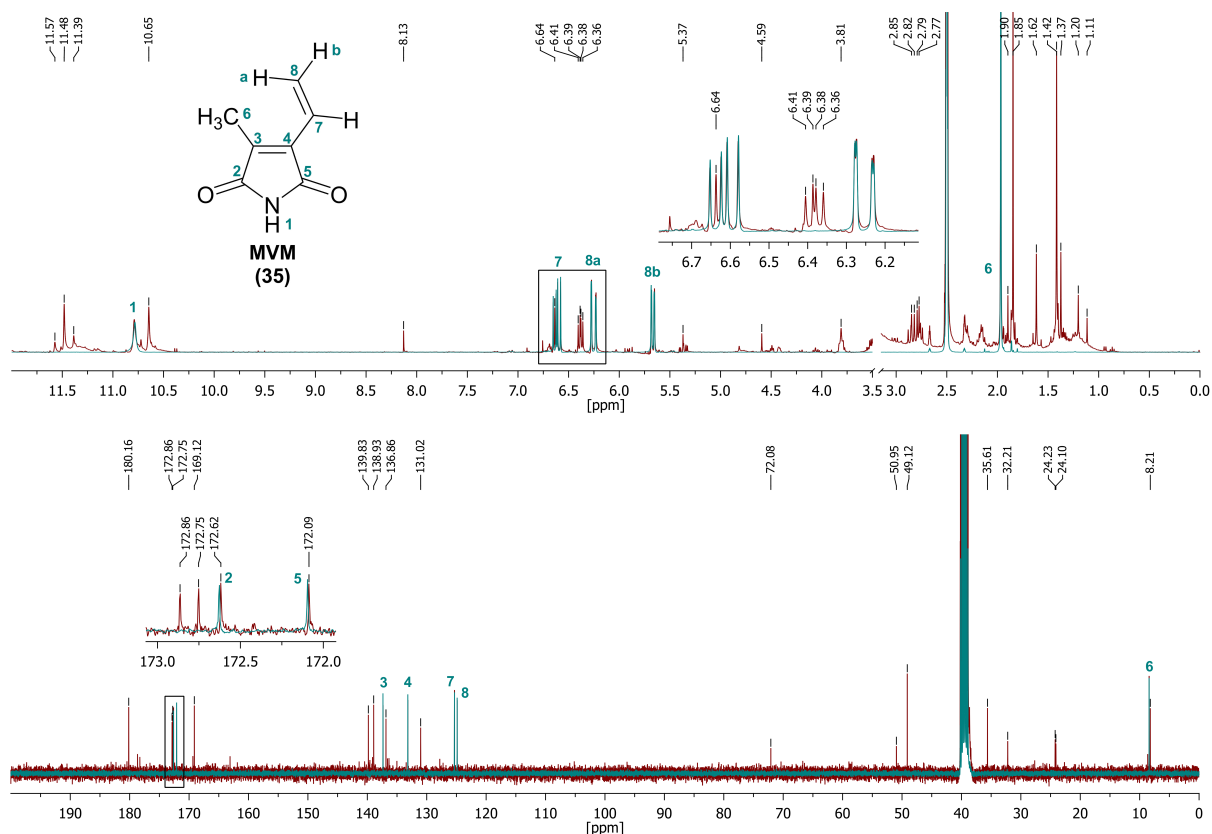


Abbildung 2.26: ^1H - und $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren (400,13 MHz; 100,61 MHz, 297 K) von MVM (35) (Cyan) mit Zuordnung der Signale sowie des nach 14 Wochen erhaltenen Produktgemisches (rot) in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$. Intensitäten der Signale von MVM wurden angeglichen, das H_2O -Signal bei 3,15-3,50 ppm im ^1H -NMR-Spektrum (oben) ist zugunsten der Übersicht nicht dargestellt.

Die Ergebnisse können als Hinweis auf die Bildung zwei verschiedener oder einer (dimeren) Verbindung nicht äquivalenter MVM-Einheiten als Hauptprodukte der Reaktion in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ aufgefasst werden. Anhand der über $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC sowie $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC Experimente gezeigten Korrelationen wird nahegelegt, dass der im $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum beobachtete Signalsatz unterschiedlichen Verbindungen entspricht. Gestützt wird diese

Annahme durch das in Abbildung 2.27 dargestellte ^1H -DOSY (engl. *Diffusion-ordered spectroscopy*) NMR-Spektrum des Gemischs, welches eine fundiertere Aussage über die Anzahl der enthaltenen Komponenten erlaubt. Für die betreffenden Verbindungen wird über die Singulets im Hochfeld bei 1,42 und 1,85 ppm sowie jeweils zugehörige Signale ein unterschiedliches Diffusionsverhalten gezeigt, ebenso für die breiten Singulets bei 10,65 und 11,48 ppm. Die ermittelten Diffusionskoeffizienten liegen mit $\sim 2 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ unter dem für MVM gezeigten Wert und sprechen gemäß der STOKES-EINSTEIN-Gleichung (1) bei identischer Temperatur T sowie dynamischer Viskosität des Lösungsmittels η innerhalb der Probe folglich für einen höheren hydrodynamischen Radius r_{H} zugehöriger Moleküle, welcher zur modellhaften Beschreibung von deren Diffusionseigenschaften in Lösung dient.^[183]

$$D = \frac{k_{\text{B}} T}{6 \pi \eta r_{\text{H}}} \quad (1)$$

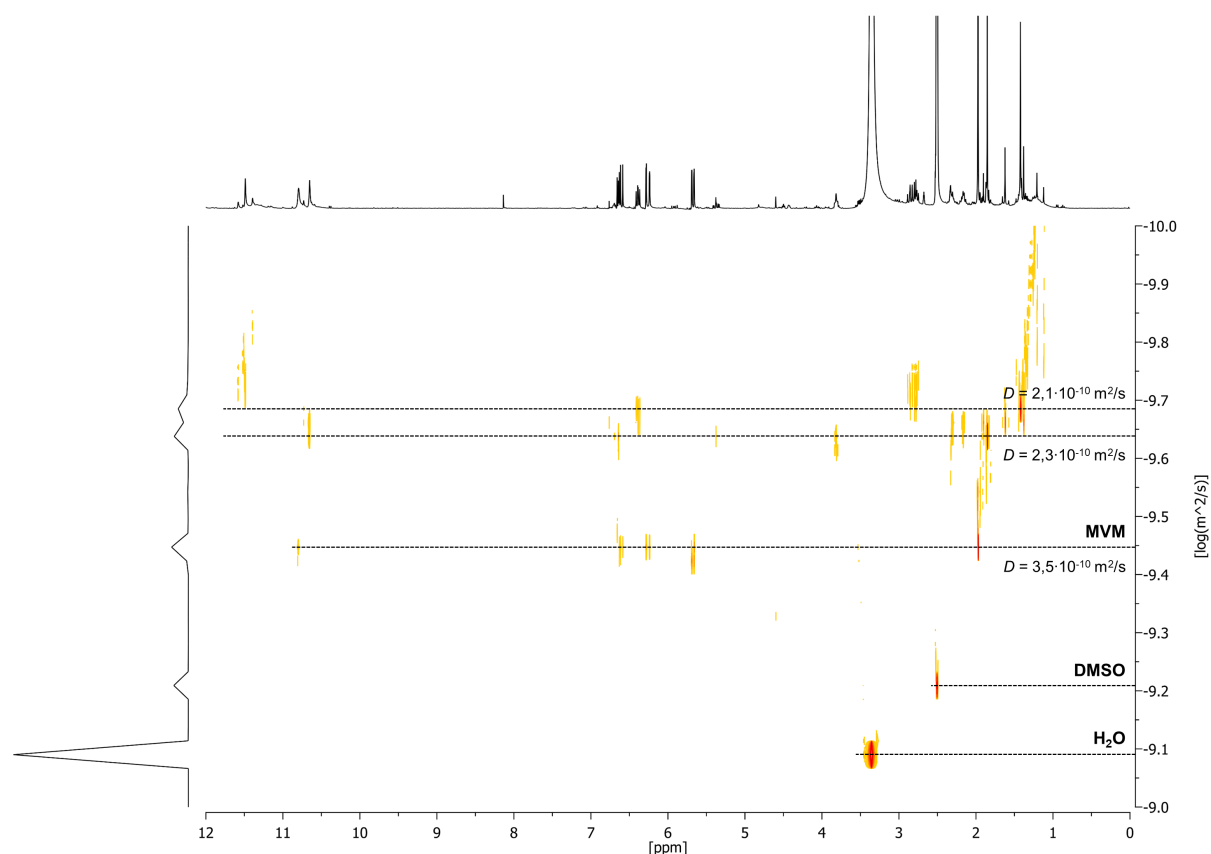


Abbildung 2.27: ^1H -DOSY NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 297,0 K) des aus MVM (**35**) gebildeten Produktgemisches mit ermittelten Diffusionskoeffizienten (D) der zugehörigen Hauptkomponenten.

Diese kann wiederum als Indiz für eine von MVM ausgehende Bildung größerer Strukturen mit ähnlichen Ausmaßen betrachtet werden. Die breiten Signale bei 1,0-1,5 ppm sowie 11,1-11,6 ppm im ^1H -NMR-Spektrum wurden zuvor polymeren Verbindungen zugeordnet. Die im ^1H -DOSY beobachtete breite Verteilung von Diffusionskoeffizienten in diesen Bereichen spricht für eine hohe Größenverteilung der Verbindungen, woraus sich abhängig von der strukturellen Beschaffenheit auch das Vorliegen einer entsprechend hohen Molmassenverteilung ableiten lässt.

Die Ergebnisse sprechen für die Bildung eines Gemischs von Verbindungen unterschiedlicher Polymerisationsgrade, wobei anhand des Diffusionsverhaltens und der NMR-Signalintensitäten im Vergleich zum monomeren MVM auf das Vorliegen vornehmlich kurzketziger Produkte geschlossen werden kann. Unter dieser Annahme kann eine der Polymerisation zugrundeliegende Stufenwachstumsreaktion postuliert werden, welche über ein Gemisch aus oligomeren sowie polymeren Strukturen unterschiedlicher Kettenlängen verläuft. Durch die breite Verteilung chemischer Verschiebungen von Signalen im ^1H -NMR-Spektrum werden strukturell unterschiedlicher Produkte nahegelegt, welche auf mehrere von MVM ausgehende Reaktionspfade hindeuten. Zur Polymerisation von Maleimiden über deren $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung wurden bereits zahlreiche Artikel verfasst, welche sowohl radikalische als auch anionische Mechanismen durch photoinduzierte Reaktionen oder Zugabe geeigneter Initiatoren beinhalten.^[184–187] Bezogen auf die Reaktion mit Vinylethern als Elektronendonator/-akzeptorpaar sind thermisch- sowie photoinduzierte Copolymerisationen bekannt, welche auch ohne Zusatz von Additiven ablaufen können.^[188,189] Im Kontext der Polymerisation *N*-substituierter Maleimide ist zudem eine Initiierung durch MICHAEL-Addition von Thiophenol an die $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung der Monomere postuliert worden.^[190]

Bei MVM werden derartige Reaktionen durch eine sterische Abschirmung der endocyclischen Doppelbindung erschwert und die Reaktivität dieser gegenüber Nukleophilen wird verglichen mit Maleimid durch den $+I$ -Effekt der Methylgruppe zusätzlich herabgesetzt. Die in Konjugation stehende Vinylgruppe begünstigt hingegen eine Ladungsdelokalisierung nach Initiierung ionischer Polymerisationsmechanismen und erhöht somit die Stabilität entsprechender Zwischenprodukte. Weiterhin kann eine mögliche Eignung von MVM

für [4+2]-Cycloadditionen über die Dien-Struktureinheit diskutiert werden, welche in Betracht der Substituenten jedoch als elektronenarm zu bezeichnen ist und somit keine idealen Voraussetzungen für beispielsweise DIELS-ALDER-Reaktionen mit einem Dienophil unter „normalem“ Elektronenbedarf der Reaktionspartner bietet. Die Reaktivität von Maleimiden als Dienophile in entsprechenden Cycloadditionsreaktionen ist hingegen bereits bekannt und wird bei der kovalenten Bindung medizinisch relevanter Substanzen an Dien-funktionalisierte Zielproteine ausgenutzt.^[191]

Unter Berücksichtigung der dargelegten Reaktivitätsveranlagungen kann eine detailliertere Charakterisierung der ausgehend von MVM in Lösung gebildeten Produkte zur Aufklärung zugrundeliegender Reaktionsabläufe beitragen und bietet sich daher als Gegenstand weiterer Untersuchungen an. Anhand von IR-spektroskopischer Untersuchung des polymerisierten Feststoffs sowie NMR-Experimenten der gelösten Verbindung werden analog zu früheren Beschreibungen Reaktionen unter Beteiligung der Vinylgruppe von MVM nahegelegt, welche schließlich zu den beobachteten Produkten führen.^[182] Die neben der Entwicklung eines synthetischen Zugangs im Rahmen der vorliegenden Arbeit fokussierte Stabilität in Lösung zeigt, dass die monomere Verbindung in [D₆]DMSO über den Verlauf von 2 Wochen weitestgehend erhalten bleibt und über den beobachteten Zeitraum von insgesamt 14 Wochen kontinuierlich zu einer Verteilung hochmolekularer Produkte reagiert. In D₂O wurde nach 2 Wochen eine erhöhte Produktbildung festgestellt, wenngleich auch hier keine vollständige Umsetzung des enthaltenen MVMS erfolgte. Selbst bei verglichen mit den ermittelten physiologischen Konzentrationen monopyrrolischer Hämabbauprodukte hochkonzentrierten Lösungen verringert sich der Anteil monomeren MVMS unter den getesteten Bedingungen folglich nur langsam. Zur Beurteilung der Stabilität *in vivo* eignen sich die Ergebnisse dieser Experimente aufgrund der Anwesenheit potenzieller Reaktionspartner sowie erhöhter Temperaturen in Organismen nur bedingt und dienen daher der Berücksichtigung bei Planungen weiterer Untersuchungen wie etwa *in vitro*-Applikationen von MVM, welche gelöste Proben definierter Konzentrationen und deren Stabilität für den Zeitraum des Experiments voraussetzen.

2.4 Synthese und Charakterisierung ausgewählter Derivate von Z-BOX A

Obwohl die pathologischen Effekte von Z-BOX A im Rahmen der Konstriktion zerebraler Arteriolen sowie hepatischer Funktionsstörungen bereits ausführlich demonstriert wurden, konnten die auf molekularer Ebene wirkenden Mechanismen hinter diesen Beobachtungen bislang nicht aufgeklärt werden. Auch die Ursache der unterschiedlichen Pharmakokinetik sowie Anreicherung in der Galle von Z-BOX A/B als Indiz für eine hohe Strukturabhängigkeit des Metabolismus der Verbindungen ist noch nicht vollständig verstanden.^[103] Eine mögliche Herangehensweise, durch welche sich mehr über das Zusammenspiel struktureller Gegebenheiten und der in biologischen Systemen beobachteten Wirkung lernen lässt, ist die gezielte Variation von funktionellen Gruppen oder Struktureinheiten, die bei Interaktionen mit relevanten (Makro-)Molekülen im Organismus eine hervorgehobene Rolle spielen können. In Abbildung 2.28 sind einige Bindungsmöglichkeiten dargestellt, welche sich durch Betrachtung der strukturellen Merkmale von Z-BOX A ableiten lassen.

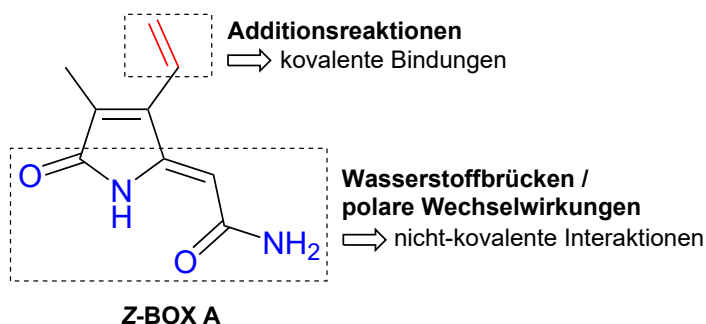


Abbildung 2.28: Schematische Darstellung der Interaktionsmöglichkeiten einiger Strukturelemente von Z-BOX A, unterschieden zwischen geeigneten Gruppen zur Ausbildung kovalenter Bindungen (rot) oder nicht-kovalenter Wechselwirkungen (blau).

Die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen über die Carbonsäureamid- sowie Lactamstruktureinheit ist bereits unter Abschnitt 2.2 anhand von Z-BOX C ausführlich beschrieben worden und kann auch bei Z-BOX A als Grundlage intermolekularer Wechselwirkungen über diese Gruppen angenommen werden. Zudem ist eine kovalente Bindung

über die Vinylgruppe denkbar, welche entsprechend der vorangegangenen Beschreibungen zur Reaktivität von MVM als Akzeptor in Thiol-MICHAEL-Additionsreaktionen fungieren kann. Analog zur kovalenten Fixierung von Häm *c* als prosthetische Gruppe im Cytochrom *c* kann eine Bindung über Thioether an Cysteinreste von Proteinsegmenten postuliert werden (vgl. Abschnitt 1.1, Abb. 1.2).^[22] Demonstriert wurde in diesem Kontext bereits die *in vitro* Reaktion von Z-BOX A und Z-BOX B mit Glutathion unter nachgestellten physiologischen Bedingungen, welche zur Bildung entsprechender Monoaddukte führte. Die Ergebnisse wurden mit einer beobachteten Änderung des Redoxpotenzials von Glutathion in Leberzellen nach Applikation der Verbindungen assoziiert. Bei den untersuchten Umsetzungen erwies sich Z-BOX A zudem als deutlich reaktiver gegenüber Glutathion als Z-BOX B.^[103] Nukleophile Additionen an die endo- oder exocyclische Doppelbindung sind in Anbetracht der elektronischen Gegebenheiten zwar ebenfalls denkbar, sterisch jedoch gegenüber Reaktionen an der Vinylgruppe erschwert.^[177]

Durch den Verlust vasoaktiver Eigenschaften belichteter Proben von Z-BOX A sowie der einhergehenden Photoisomerisierung unter Konfigurationsänderung an der exocyclischen Doppelbindung wurde bereits ein großer Einfluss der Ausrichtung des heterocyclischen Systems gegenüber der Amidgruppe auf die Wirkungsvermittlung nahegelegt.^[57,58] Eine Addition von Thiolen an die Vinylgruppe ist im Kontext der Vasoaktivität zwar als vermittelnde Reaktion diskutiert, jedoch bislang nicht eingehend untersucht worden. Zur weiteren Aufklärung der Bedeutung dieser Struktureinheit wurde daher die Synthese eines Derivats von Z-BOX A angestrebt, welches an der entsprechenden Position anstelle der Vinyl- eine Ethylgruppe besitzt. Die Möglichkeit der zuvor beschriebenen Additionsreaktionen wird damit gezielt unterbunden, während die übrige Struktur durch den veränderten Substituenten nur geringfügig beeinflusst werden sollte.

Ausgehend vom Alkylidenpyrrolon **4**, welches über eine WITTIG-Reaktion von 3-Brom-4-methylfuran-2,5-dion (**1**) mit Methyl(triphenylphosphoranylidene)acetat sowie anschließender Ringtransformation gemäß Literaturangaben in guten Ausbeuten zugänglich ist (vgl. Abschnitt 1.4), erfolgte die in Abbildung 2.29 dargestellte Synthese des als „Dihydro-Z-BOX A“ bezeichneten Derivats **41**. Die Einführung einer Ethylgruppe gelingt durch eine SUZUKI-MIYAUURA-Kupplung von **4** mit EtBF₃K unter Zugabe des Präkatalysators

[PdCl₂(dppf)] als DCM-Addukt und liefert **38** als kristallinen Feststoff mit einer Ausbeute von 94%.^[157] Alkalische Hydrolyse des Methylesters, weitere Umsetzung von **39** mit Oxalylchlorid zum Carbonsäurechlorid **40** sowie dessen Transformation mit Ammoniak in THF zum Carbonsäureamid erfolgten analog zu bekannten Vorschriften für die Synthese von Z-BOX A und führen zu hohen Ausbeuten der jeweiligen Zwischenprodukte.^[98] Die Zielverbindung **41** wurde im letztem Schritt aus Methanol umkristallisiert und in Form blass gelber Kristalle mit einer Ausbeute von 71% erhalten. Dihydro-Z-BOX A ist gemäß der von **4** ausgehenden Syntheseroute über insgesamt vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 64% zugänglich und konnte vollständig charakterisiert sowie für vergleichende Untersuchungen der vasokonstriktiven Wirkung zur Verfügung gestellt werden.

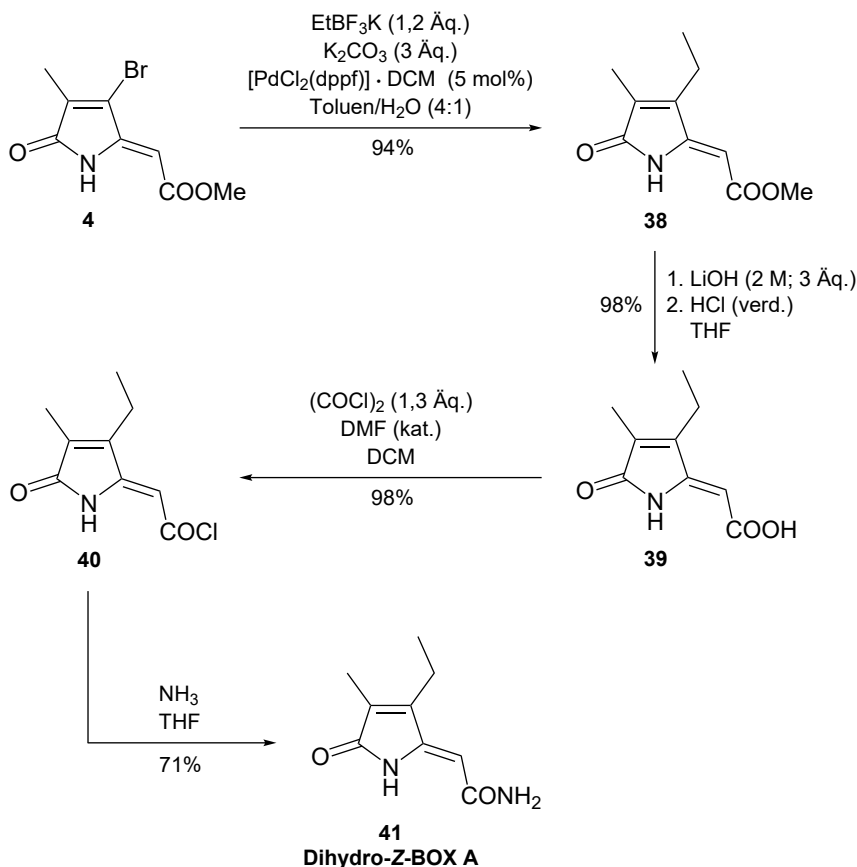


Abbildung 2.29: Reaktionsschema der ausgehend von **4** entwickelten Synthese von Dihydro-Z-BOX A (**41**). Et = Ethyl, Me = Methyl; DCM = Dichlormethan, DMF = *N,N*-Dimethylformamid, dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen, THF = Tetrahydrofuran; Äq. = Stoffmengenäquivalente, kat. = katalytisch, verd. = verdünnt.

Zur detaillierten Aufklärung der Struktur sowie deren Vergleich mit bekannten Strukturdaten von *Z*-BOX A wurde Verbindung **41** einkristallröntgenstrukturanalytisch untersucht. Kristallisation von Dihydro-*Z*-BOX A aus Methanol lieferte ein triklinisches Kristallsystem mit der Raumgruppe $P\bar{1}$, welches analog zu *Z*-BOX A eine zur Bildung von Aggregaten führende Verkettung von Molekülen durch intermolekulare Wasserstoffbrücken über die Amidgruppe sowie das Carbonylsauerstoffatom des Pyrrolongerüsts aufweist (siehe Anhang B). Anhand der ermittelten, in Abbildung 2.30 dargestellten Molekülstruktur wird zudem die *Z*-Konfiguration der exocyclischen Doppelbindung belegt.

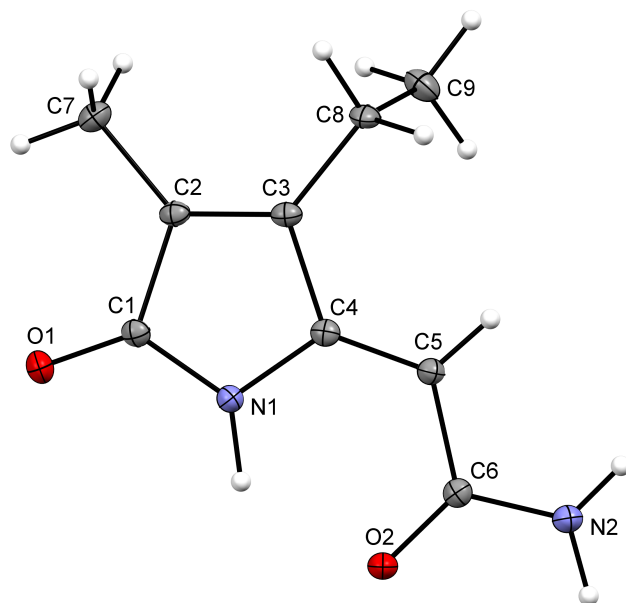
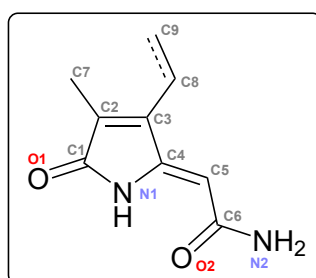


Abbildung 2.30: Molekülstruktur von Dihydro-*Z*-BOX A (**41**) mit schematischer Atomnummerierung. Thermische Auslenkungsellipsoide repräsentieren 30% Aufenthaltswahrscheinlichkeit, Wasserstoffatome sind mit beliebigen Radien gezeigt. Ausgewählte Bindungslängen [pm]: N1–C1 136,7(3), N1–C4 138,8(3), C1–C2 149,4(4), C2–C3 134,0(4), C3–C4 147,6(4), C4–C5 134,0(4), C2–C7 149,6(4), C3–C8 149,8(4), C8–C9 152,2(4), O1–C1 121,8(3) und -winkel [°]: C1–N1–C4 110,8(2), N1–C1–C2 106,4(2), N1–C4–C3 106,4(2), C1–C2–C3 108,0(2), C2–C3–C4 108,4(2), C4–C5–C6 122,2(3), C3–C8–C9 112,4(2).

Die Verbindung ist aufgrund der intramolekularen N1–H(N1)···O2 Wasserstoffbrücke weitestgehend planar, lediglich C9 liegt ähnlich der ermittelten Struktur von *Z*-BOX A sterisch günstig deutlich außerhalb der Ebene, welche durch die übrigen gekennzeichneten Atome beschrieben wird. Für die Bindungslängen zwischen C2–C3 sowie C4–C5 wurden mit jeweils 134,0(4) pm charakteristische Werte für C=C-Doppelbindungen er-

mittelt, während die C8–C9-Bindung der Ethylgruppe mit 152,2(4) pm im erwarteten Bereich von C(sp³)–C(sp³)-Einfachbindungen liegt.^[163] Zum detaillierten Vergleich der Bindungsparameter und des Einflusses der Substituenten an C3 auf die übrige Struktur sind ausgewählte Bindungslängen und -winkel von Z-BOX A sowie des Dihydro-Derivats **41** in Tabelle 2.6 zusammengefasst. Erwartungsgemäß lassen sich bei **41** neben dem sterisch geringfügig erhöhten Anspruch der Ethylgruppe eine gegenüber der Vinylgruppe von Z-BOX A verlängerte C8–C9-Bindung sowie ein aufgrund der sp³-Hybridisierung von C8 spitzerer C3–C8–C9-Bindungswinkel feststellen.



	Dihydro-Z-BOX A	Z-BOX A ^[98]
N1–C1	136,7(3)	136,9(3)
N1–C4	138,8(3)	138,8(3)
C1–C2	149,4(4)	148,8(3)
C2–C3	134,0(4)	135,2(3)
C3–C4	147,6(4)	147,7(3)
C4–C5	134,0(4)	133,9(3)
C5–C6	147,7(4)	147,6(3)
C3–C8	149,8(4)	147,0(3)
C8–C9	152,2(4)	131,7(3)
N1–C4–C3	106,4(2)	106,3(2)
C4–C5–C6	122,2(3)	122,8(2)
C3–C8–C9	112,4(2)	124,7(2)

Tabelle 2.6: Ausgewählte Bindungslängen [pm] und -winkel [°] von Dihydro-Z-BOX A (**41**) im Vergleich mit Literaturdaten von Z-BOX A (**12**)^[98] sowie Darstellung der allgemeinen Strukturformel beider Verbindungen mit schematischer Atomnummerierung.

Abgesehen von diesen Unterschieden lässt sich wie erwartet jedoch nur ein geringer Einfluss des Ethylsubstituenten auf die übrige Struktur erkennen, die Bindungslängen und -winkel des Alkylidenpyrrolongerüsts sowie der an C5 gebundenen Amidgruppe zeigen lediglich geringfügige Abweichungen gegenüber den für Z-BOX A beschriebenen Werten. Das verbliebene konjugierte π -System wird folglich gemäß einer bereits diskutierten geringen Ladungsdelokalisierung über dieses durch die Substitution der Vinylgruppe kaum beeinflusst.^[98] Die gezeigte hohe strukturelle Ähnlichkeit von Z-BOX A und dem Dihydro-Derivat legt auch ähnliche Befähigungen zu nicht kovalenten Interaktionen entsprechend der vorangegangenen Beschreibungen nahe, unter vergleichbarem sterischen Anspruch der an C3 gebundenen Substituenten.

Durch bislang unveröffentlichte *in vitro* Untersuchungen des Einflusses von **41** auf zerebrale Arterien im Hirnschnitt von Mäusen konnte keine Vasoaktivität der Verbindung festgestellt werden, eine Beteiligung der Vinylgruppe als essenzielle Struktureinheit bei der Wirkungsvermittlung von Z-BOX A wird auf Grundlage dieser Ergebnisse nahegelegt.^[192] Neben einer möglichen Rolle der Vinylgruppe als Bindungsstelle ist jedoch auch eine außerordentliche Strukturspezifität als Ursache für den unterschiedlichen Einfluss beider Verbindungen auf den Gefäßdurchmesser denkbar, welche bereits anhand der deutlich verringerten vasokonstriktiven Wirkung des Regioisomers Z-BOX B diskutiert wurde und auf Interaktionen mit hochspezifischen Proteinbindungstaschen zurückgeführt werden könnte. Weiterführende Untersuchungen der Wirkung von **41** auf die Morphologie von Leberzellen erfolgten bislang nicht, könnten jedoch in diesem Kontext ebenfalls Hinweise auf die zugrundeliegende SAR liefern und Rückschlüsse auf die Art der Interaktion von Z-BOX A mit HepG2-Zellen zulassen.

In einer vergleichenden Studie des oxidativen Abbaus von Häm und Chlorophyll ist Dihydro-Z-BOX A durch M. RITTER *et al.* über die *in vitro* Oxidation von Chlorophyll *a* mit 10%iger H₂O₂-Lösung in Methanol/NaOH als neuartiges monopyrrolisches Abbauprodukt des Chlorophylls erkannt worden und konnte in Kooperation mit dem MAX-PLANCK-Institut für chemische Ökologie zudem im Speichel und Kot von Raupen der Mottenspezies *S. littoralis* nachgewiesen werden.^[193] Die voraussichtlich zur Bildung von Dihydro-Z-BOX A führende Struktureinheit ist in Abbildung 2.31 hervorgehoben.

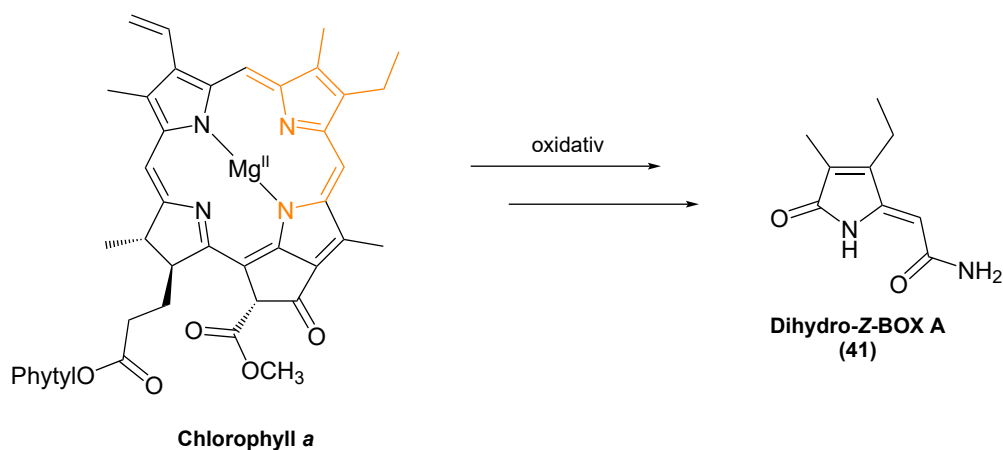


Abbildung 2.31: Schematischer Abbau von Chlorophyll *a* zu Dihydro-Z-BOX A (**41**) mit Kennzeichnung der voraussichtlich zugrundeliegenden Struktureinheit (orange).

In diesem Zusammenhang konnte auch die Bildung von Z-BOX A, B und C sowie verschiedener PDPs als (Zwischen-)Produkte der *in vitro* Oxidation von Chlorophyll *a* gezeigt werden, deren Nachweis ähnliche Abbaumechanismen wie beim oxidativen Zerfall des Porphyringerüsts von Häm *b* nahelegt. Die möglichen Zerfallswege beim Chlorophyllabbau in Pflanzen und herbivoren Organismen zu mono- und dipyrrolischen Verbindungen sind bedingt durch zusätzliche enzymatische Abbauprozesse jedoch deutlich komplexer und stellen einen geeigneten Gegenstand für weiterführende Forschungen auf diesem Gebiet dar. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit wird zudem die Frage nach einer möglichen Bildung von Dihydro-Z-BOX A sowie neuartiger Vertreter des BOX-Strukturtyps aus etwa Chlorophyll *c*₁ in diversen Algen oder den Chlorophyllen *d+f* in phototrophen Cyanobakterien aufgeworfen, welche unter analogen Abbauprozessen ebenfalls denkbar wäre (vgl. Abschnitt 1.1, Abb. 1.2). In Anbetracht der bekannten biologischen Aktivität von Z-BOX A bietet sich auch das aus Chlorophyll *a* gebildete und im Rahmen der vorliegenden Arbeit synthetisierte Dihydro-Derivat **41** für weitere Untersuchungen unter diesem Aspekt an, wenngleich der Naturstoff in den Ausscheidungen bislang untersuchter Organismen lediglich in Spuren (Größenordnung pg/mg der getrockneten Probe) bestimmt wurde und folglich kein Hauptprodukt des zugehörigen Chlorophyllabbaus darstellt.^[193]

Bislang sind durch *in vitro* Oxidation von Bilirubin drei zur Gruppe der BOXes gehörende monopyrrolische Abbauprodukte gefunden und in menschlichen CSF- oder Gallenproben nachgewiesen worden.^[57,59,103] Die Betrachtung von Bilirubin als Zwischenprodukt des Hämabbaus in Gegenwart reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) setzt eine selektive enzymatischen Öffnung des Porphyrinmakrocyclus sowie Reduktion des intermediär gebildeten Biliverdins voraus, welche anschließend durch weiteren (nicht-enzymatischen) oxidativen Abbau zu den bekannten mono- und dipyrrolischen Verbindungen führt (vgl. Abschnitt 1.2). Eine Übersicht zugrundeliegender Struktureinheiten des Porphyrinsystems von Häm *b* bei der Bildung von *Z*-BOX A-C sowie den übergeordneten dipyrrolischen Isomerenpaaren *Z*-PDP A1/2 und *Z*-PDP B1/2 ist in Abbildung 2.32 (oben) dargestellt. Die rote Linie kennzeichnet in der Abbildung die durch enzymatischen Abbau vorgegebene Öffnung zwischen Ring A und B sowie die bevorzugte weitere oxidative Spaltung von Bilirubin zwischen den Ringen C und D.

Zusätzlich sind unter hinreichend oxidierenden Bedingungen jedoch weitere Abbaupfade denkbar, welche bereits vor einem vollständigen enzymatischen Abbau zu Bilirubin mit dem nicht-enzymatischen Zerfall von Biliverdin oder einer unspezifischen oxidativen Öffnung des Porphyringerüsts beginnen könnten. Mögliche Zwischenprodukte stellen dabei die bereits bekannten Biotripyrrine *a* und *b* sowie durch W. H. SCHAEFER *et al.* beschriebene PDP-Verbindungen dar, welche nach *in vitro* Oxidation von Häm *b* isoliert wurden und auf eine unspezifische oxidative Spaltung der Methinbrücken des Porphyrinmakrocyclus unter den gewählten Reaktionsbedingungen hindeuten (siehe Abschnitt 1.2, Abb. 1.7).^[63,65] Die ermittelten Strukturen der PDPs 1 und 4 können dabei durch eine *in vivo* bislang nicht bekannte oxidative Spaltung zwischen den Ringen B und C sowie A und D erklärt werden.

Die über *Z*-PDP A1/2 und B1/2 zu *Z*-BOX A-C führenden Abbaumechanismen könnten angewendet auf die beschriebenen di- und tripyrrolischen Verbindungen unter Öffnung eines jeweils benachbarten Pyrrolrings ebenfalls zu solchen Produkten führen. Anhand dieser Überlegungen lässt sich eine weitere Verbindung des BOX-Strukturtyps postulieren, deren Bildung über den Abbau von Biotripyrrin *a/b* oder nicht-enzymatische oxidative Zerfallsprozesse des Häms denkbar ist (Abb. 2.32, unten). Da es sich um ein Regioiso-

mer von Z-BOX C mit vertauschter Position des Methyl- und Propionsäurerests handelt, wird die Verbindung im weiteren Verlauf gemäß des Bezeichnungsschemas von BOXes als Z-BOX D geführt, wenngleich die Verbindung aus dem oxidativen Abbau von Bilirubin voraussichtlich nicht hervorgehen kann und die Bezeichnung daher lediglich als Hinweis auf die strukturelle Verwandtschaft zu verstehen ist. Da bislang weder bei *in vitro* noch *in vivo* Untersuchungen des oxidativen Hämabbaus über eine Bildung von Z-BOX D berichtet wurde, handelt es sich zunächst um ein rein hypothetisches Produkt alternativer Zerfallswege des Häms unter oxidierenden Bedingungen.

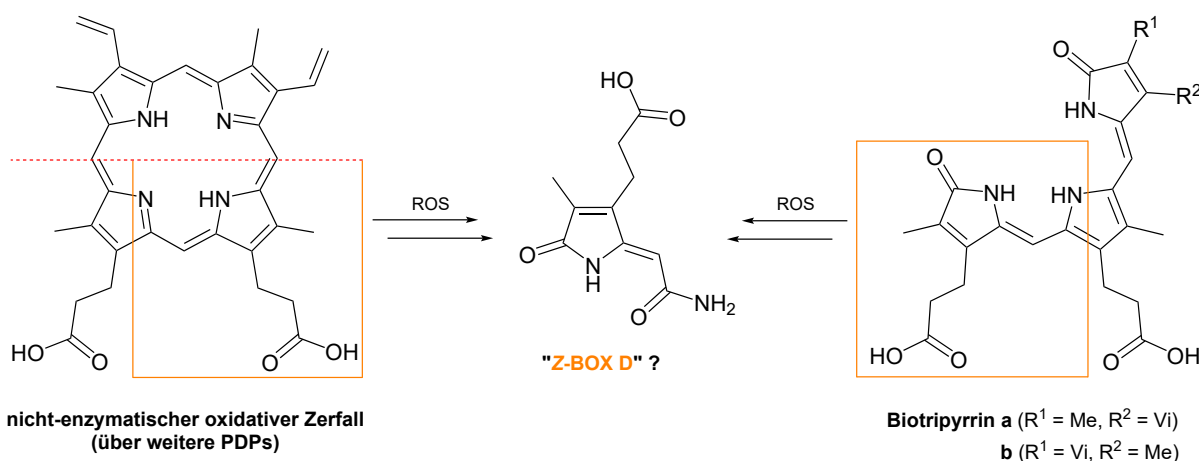
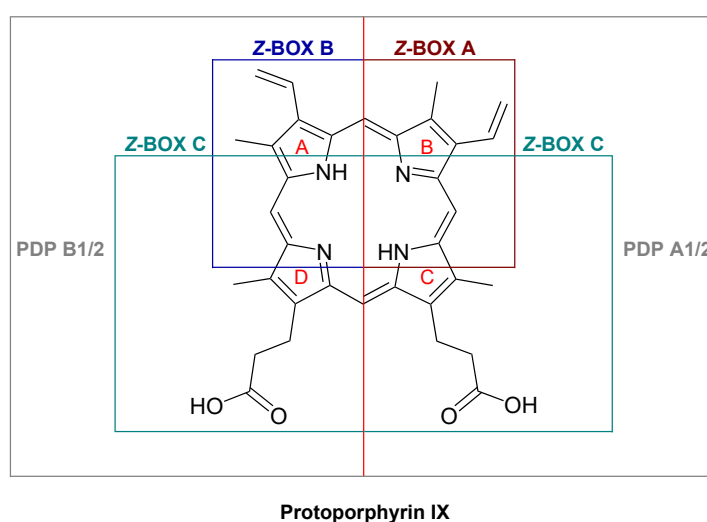


Abbildung 2.32: Oben: Kennzeichnung der zu bekannten PDPs und BOXes führenden Strukturereinheiten des Porphyringerüsts von Häm *b*.

Unten: Hypothetische Bildung von Z-BOX D durch oxidativen Zerfall von Protoporphyrin IX oder Biotripyrrin a/b in Gegenwart reaktiver Sauerstoffspezies (ROS). Me = Methyl, Vi = Vinyl.

In Anbetracht der geringen Mengen von *Z*-BOX A - C in biologischen Proben (vgl. Abschnitt 1.3) sowie der nach *in vitro* Oxidation von Bilirubin isolierten Ausbeuten muss davon ausgegangen werden, dass auch *Z*-BOX D (sofern es überhaupt gebildet wird) in untersuchten Proben lediglich in Spuren vorliegt. Als Grundlage zur Aufklärung einer möglichen Bildung sowie weiteren Untersuchungen der Verbindung wurde daher die Darstellung eines synthetischen Standards vorgenommen. Ausgehend von Alkylidenpyrrolon **4** gelingt die in Abbildung 2.33 dargestellte Synthese von *Z*-BOX D unter Verfolgung der zuvor beschriebenen Strategie für die Totalsynthese von *Z*-BOX C über fünf Stufen.

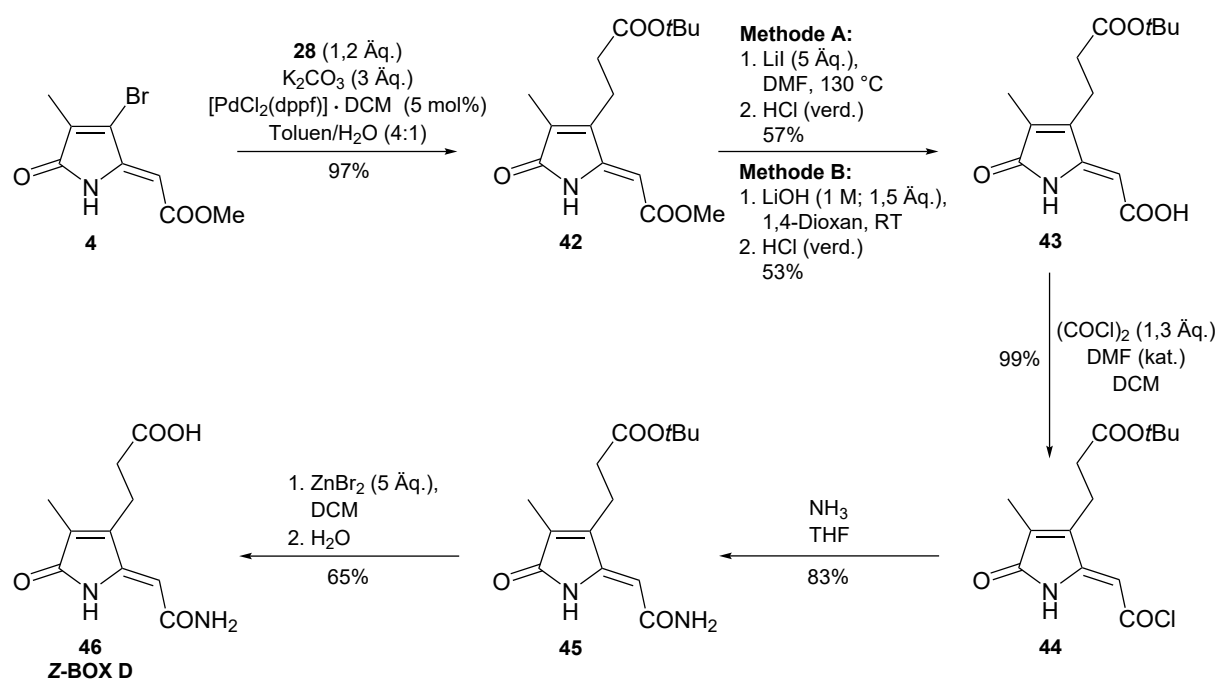


Abbildung 2.33: Reaktionsschema der von **4** ausgehenden Synthese von *Z*-BOX D (**46**).^[149] **28** = Kalium 3-trifluoroboratopropionat-*tert*-butylester. Me = Methyl, *t*Bu = *tert*-Butyl; DCM = Dichlormethan, DMF = *N,N*-Dimethylformamid, dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen, THF = Tetrahydrofuran; Äq. = Stoffmengen-äquivalente, kat. = katalytisch, RT = Raumtemperatur, verd. = verdünnt.

Die Substitution des Bromids in 3-Position durch einen Propionsäure-*tert*-butylester erfolgte im ersten Schritt durch Kreuzkupplung mit Kalium 3-trifluoroboratopropionat-*tert*-butylester (**28**) in Toluol/H₂O unter Zugabe des DCM-Addukts von [PdCl₂(dppf)] als Präkatalysator und K₂CO₃ als Base. Die bereits für Synthesen von **36** sowie **38** beschriebenen Reaktionsbedingungen, welche sich zuvor hingegen als ungeeignet für eine

Kreuzkupplung von **28** mit Tosyloxyalkylidenpyrrolon **27** (vgl. Abschnitt 2.2) erwiesen hatten, lieferten das Kupplungsprodukt **42** mit einer Ausbeute von 97%. Eine selektive Spaltung des Methylesters kann halolytisch durch Umsetzung mit LiI in DMF oder über alkalische Hydrolyse in 1,4-Dioxan mit wässriger LiOH-Lösung (1 M) erreicht werden, wobei unter optimierten Bedingungen durch beide Varianten moderate Ausbeuten von **43** erhalten wurden. Die Ausbeute der halolytischen Esterspaltung (Methode A) liegt mit 57% deutlich über der für die regioisomere Verbindung **30** verzeichneten (siehe Abb. 2.17), weitere Versuche in Pyridin bei geringeren Reaktionstemperaturen führten jedoch ebenfalls zur verringerten Bildung von **43**. Durch alkalische Esterhydrolyse wurden hingegen bei beiden Verbindungen vergleichbare Ausbeuten verzeichnet, eine ebenfalls stattfindende Spaltung des *tert*-Butylesters unter diesen Bedingungen kann auch bei der Umsetzung von **42** nicht völlig ausgeschlossen werden. Die Transformation von **43** zum Carbonsäureamid **45** erfolgte gemäß bekannter Vorschriften über Synthese des Carbonsäurechlorids **44** und gelingt in hoher Ausbeute. Anschließende LEWIS-Säure-vermittelte Hydrolyse des *tert*-Butylesters entsprechend der unter Abschnitt 2.2 beschriebenen Bedingungen liefert Z-BOX D (**46**) als farblosen Feststoff mit einer Ausbeute von 65%.^[149]

Mit einer Gesamtausbeute von 30% über fünf Stufen ist Z-BOX D über die beschriebene Syntheseroute in ausreichenden Mengen für weitere Untersuchungen eines möglichen Ursprungs als Hämabbauprodukt sowie Studien der biologischen Aktivität im Vergleich mit den bekannten Z-BOXes A-C zugänglich. Einkristallröntgenstrukturanalyse von Z-BOX D nach Kristallisation aus Methanol zeigt die Bildung eines monoklinen Kristallsystems mit der Raumgruppe $P2_1/n$, auf dessen Grundlage die in Abbildung 2.34 dargestellte Molekülstruktur ermittelt wurde. In Analogie zu den Strukturen bekannter BOXes sowie den zuvor diskutierten Verbindungen Z-BOX C (**33**) und Dihydro-Z-BOX A (**41**) werden Z-Konfiguration der exocyclischen Doppelbindung sowie eine periplanare Anordnung von Heterocyclus und Amidgruppe anhand der gefundenen Molekülstruktur von Z-BOX D belegt. Der Propionsäurerest liegt mit einem C3–C6–C7 Bindungswinkel von $113,6(2)^\circ$ sowie Torsionswinkel von $67,5(2)^\circ$ außerhalb der durch den Heterocyclus beschriebenen Ebene und begünstigt die Vernetzung über intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen. Im Gegensatz zu dem zuvor beschriebenen Wasserstoffbrückennetz-

werk von Z-BOX C (Abb. 2.20) erfolgt die Aggregation im Kristall jedoch über Verkettung zu einzelnen Schichten mit einer wellenförmigen Anordnung (siehe Anhang B). Die gezeigten Bindungslängen des konjugierten π -Systems von Z-BOX D liegen analog zu bereits bekannten BOXes im Bereich isolierter Doppel- oder Einfachbindungen und schließen eine hervorgehobene Ladungsdelokalisierung über dieses aus.^[98,163]

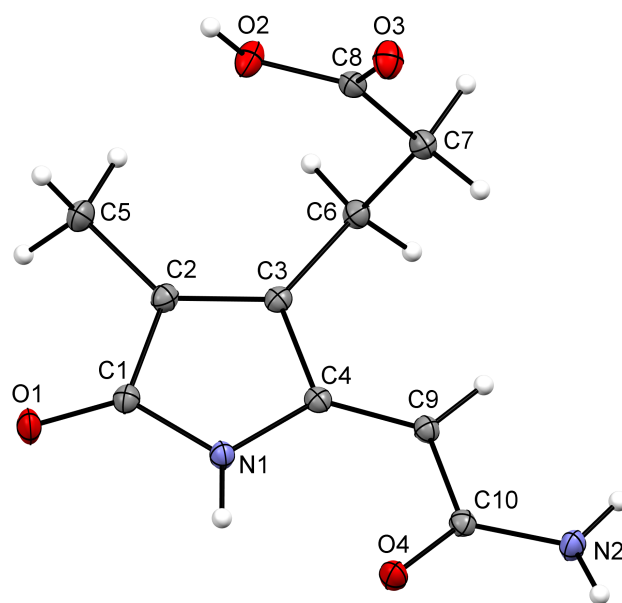
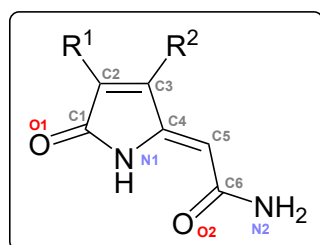


Abbildung 2.34: Molekülstruktur von Z-BOX D (**46**) mit schematischer Atomnummerierung. Thermische Auslenkungsellipsoide repräsentieren 30% Aufenthaltswahrscheinlichkeit, Wasserstoffatome sind mit beliebigen Radien gezeigt. Ausgewählte Bindungslängen [pm]: N1–C1 137,8(2), N1–C4 139,0(2), C1–C2 148,8(2), C2–C3 134,6(2), C3–C4 148,2(2), C4–C9 134,8(2), C9–C10 146,9(2), C3–C6 150,2(2), C6–C7 154,2(2), O1–C1 122,4(2) und -winkel [°]: C1–N1–C4 110,3(2), N1–C1–C2 106,8(2), N1–C4–C3 106,6(2), C1–C2–C3 108,0(2), C2–C3–C4 108,3(2), C4–C9–C10 124,3(2).

Ausgewählte Bindungslängen und -winkel von Z-BOX A - D sind zur Aufklärung des Einflusses der Substituenten an C2 und C3 auf die gemeinsame Alkylidenpyrrolon-Struktureinheit in Tabelle 2.7 zusammengestellt. Sowohl innerhalb als auch zwischen den Regioisomerenpaaren Z-BOX-A/B und Z-BOX-C/D lässt sich eine hohe Ähnlichkeit der ermittelten Strukturparameter feststellen, ein bedeutender Einfluss der Vinylgruppe oder des Propionsäurerests sowie der jeweiligen Position auf das heterocyclische Grundgerüst der Verbindungen kann demnach ausgeschlossen werden. Die ermittelten Bindungslängen und -winkel der exocyclischen Doppelbindung sowie an C5 gebundenen Amidgruppe

zeigen ebenfalls lediglich geringfügige Unterschiede dieses Strukturfragments. Für polare Interaktionen über die Amid- oder Lactamstruktureinheit, welche eine mögliche Relevanz bei der Wirkungsvermittlung von BOXes in biologischen Systemen besitzen, können auf Grundlage dieser Ergebnisse ähnliche Voraussetzungen bei den betrachteten Verbindungen angenommen werden. Anhand der im Kristall vorgefundenen Aggregation von Z-BOX D erfolgte analog zu Z-BOX C (Abschnitt 2.2) eine detaillierte Untersuchung der intermolekularen Wechselwirkungen. Die ermittelten Wasserstoffbrückenbindungen sowie mögliche schwächere elektrostatische Interaktionen sind in Abbildung 2.35 gezeigt, zugehörige Abstände und Winkel wurden in Tabelle 2.8 zusammengefasst.



Z-BOX A: $R^1 = \text{Me}$; $R^2 = \text{Vi}$

Z-BOX B: $R^1 = \text{Vi}$; $R^2 = \text{Me}$

Z-BOX C: $R^1 = (\text{CH}_2)_2\text{COOH}$; $R^2 = \text{Me}$

Z-BOX D: $R^1 = \text{Me}$; $R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{COOH}$

	Z-BOX A ^[98]	Z-BOX B ^[99]	Z-BOX C	Z-BOX D
N1–C1	136,9(3)	135,8(4)	137,5(3)	137,8(2)
N1–C4	138,8(3)	138,6(4)	138,7(3)	139,0(2)
C1–C2	148,8(3)	149,9(5)	148,3(3)	148,8(2)
C2–C3	135,2(3)	135,2(5)	134,3(3)	134,6(2)
C3–C4	147,7(3)	147,4(5)	148,2(3)	148,2(2)
C4–C5	133,9(3)	134,6(4)	134,8(3)	134,8(2)
C5–C6	147,6(3)	146,4(5)	147,7(3)	146,9(2)
O1–C1	122,3(2)	123,1(4)	122,5(3)	122,4(2)
C1–C2–C3	107,7(2)	107,2(3)	108,4(2)	108,0(2)
C2–C3–C4	108,4(2)	108,4(3)	107,9(2)	108,3(2)
C4–C5–C6	122,8(2)	122,8(3)	124,3(2)	124,8(2)

Tabelle 2.7: Übersicht ausgewählter Bindungslängen [pm] und -winkel [°] von Z-BOX C (**33**) und D (**46**) im Vergleich mit Literaturdaten von Z-BOX A (**12**) und B (**13**) sowie Darstellung des gemeinsamen Strukturmotivs der Verbindungen mit schematischer Atomnummerierung. ^[98,99] Me = Methyl, Vi = Vinyl.

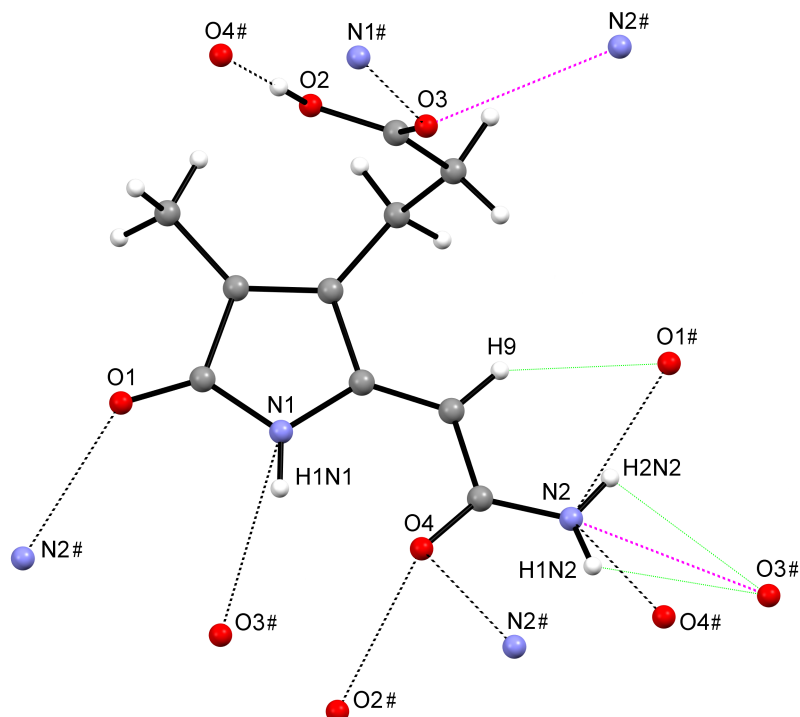


Abbildung 2.35: Repräsentation intermolekularer Wasserstoffbrückenbindungen (schwarz, gestrichelt) sowie möglicher elektrostatischer Wechselwirkungen (grün/violett, gestrichelt) von Z-BOX D (**46**) im Kristall. Atome sind mit beliebigen Radien gezeigt, äquivalente Atome benachbarter Moleküle wurden mit # gekennzeichnet.

D–H...A	D–H	H...A	D...A	\angle D–H...A
N1–H1N1...O3#1	0,86(2)	2,26(2)	3,056(2)	154(2)
N2–H1N2...O4#2	0,86(2)	2,34(2)	3,088(2)	146(2)
N2–H2N2...O1#3	0,88(2)	1,99(2)	2,844(2)	165(2)
O2–H1O2...O4#4	0,93(3)	1,80(4)	2,642(2)	179(3)
N1–H1N1...O4	0,86(2)	2,33(2)	2,810(2)	116(2)
C9–H9...O1#3	0,96(2)	2,42(2)	3,212(2)	140(2)
N2–H1N2...O3#5	0,86(3)	2,73(2)	3,071(2)	105(2)
N2–H2N2...O3#5	0,88(2)	2,82(2)	3,071(2)	98(2)

Tabelle 2.8: Abstände [Å] und Winkel [°] der Wasserstoffbrückenbindungen sowie möglicher elektrostatischer Wechselwirkungen von Z-BOX D (**46**) im Kristall. D: Donoratom, A: Akzeptoratom. Symmetrietransformationen zur Generierung äquivalenter Atome: #1: $-x+3/2, y+1/2, -z+3/2$; #2: $-x+1, -y+1, -z+2$; #3 $x-1, y, z$; #4 $-x+3/2, y-1/2, -z+3/2$; #5 $-x+1/2, y-1/2, -z+3/2$.

Trotz unterschiedlicher Strukturen der ausgebildeten Wasserstoffbrückennetzwerke weisen die gefundenen intermolekularen Wechselwirkungen geeigneter H-Donor- und Akzeptoratome von Z-BOX D im Kristall die selbe Anordnung auf, welche auch im Kontext der Aggregation von Z-BOX C bereits gezeigt worden ist (vgl. Abschnitt 2.2, Abb. 2.21). Der Propionsäurerest bildet über O2 als H-Donorfunktion eine nahezu lineare Wasserstoffbrücke zu O4# der Amidgruppe eines benachbarten Moleküls, während das Carbonylsauerstoffatom O3 als H-Akzeptor gleichzeitig zur Interaktion mit dessen pyrrolischer N–H-Gruppierung befähigt ist.

Die Kombination aus H-Donor- sowie Akzeptorfunktion führt auch bei der Amidgruppe von Z-BOX D zur erkennbaren Ausbildung mehrfacher Wasserstoffbrückenbindungen über diese Struktureinheit und trägt folglich entscheidend zur Aggregation der Verbindung bei.^[164] Im Gegensatz zu der bei Z-BOX C beobachteten nahezu linearen Verknüpfung zweier Moleküle durch $N2(H) \cdots O4\#$ sowie $O4 \cdots (H)N2\#$ Wasserstoffbrückenbindungen mit einem Bindungswinkel von $172(3)^\circ$ wird hier jedoch ein deutlich spitzere Winkel von $146(2)^\circ$ sowie ein größerer $H1N2 \cdots O4\#$ Abstand von $2,34(2) \text{ \AA}$ (Z-BOX C: $2,23(3) \text{ \AA}$) festgestellt. Die gezeigte Wechselwirkung der Amidgruppen im Wasserstoffbrückennetzwerk von Z-BOX D ist folglich als schwächer einzustufen. Begünstigt durch die räumliche Nähe kann neben der $N2(H) \cdots O1\#$ Wasserstoffbrücke eine weitere schwache Interaktionen von $O1\#$ mit dem erhöht aziden Methinproton H9 angenommen werden. Der $H9 \cdots O1\#$ Abstand liegt mit $2,42(2) \text{ \AA}$ im Bereich des für Z-BOX C beschriebenen Wertes ($2,38(3) \text{ \AA}$) und über den $H \cdots A$ Abständen der als intermolekulare Wasserstoffbrücken gekennzeichneten Wechselwirkungen. Aufgrund des ermittelten $N2 \cdots O3\#$ Abstands kann zudem von einer möglichen schwachen Interaktion von $O3\#$ mit der NH_2 -Funktion der Amidgruppe ausgegangen werden, welche durch ähnliche Ergebnisse bei der Untersuchung intermolekularer Kontakte im Kristall von Z-BOX C ebenfalls nahegelegt worden ist (siehe Abschnitt 2.2).

Der $N2 \cdots O4\#$ Abstand ist mit $3,088(2) \text{ \AA}$ geringfügig größer als die Summe der VdW-Radien von $3,07 \text{ \AA}$ für die jeweiligen Elemente, welche im Fall des ermittelten $N2 \cdots O3\#$ Abstandes von $3,071(2) \text{ \AA}$ jedoch im Bereich der Standardabweichung liegt. Für alle weiteren $D \cdots A$ Abstände der in Abbildung 2.35 gekennzeichneten Wasserstoffbrückenbind-

ungen wurden kleinere Werte als die jeweilige Summe der VdW-Radien von Donor- und Akzeptoratom festgestellt, wodurch die Annahme ausgeprägter intermolekularer Wechselwirkungen zwischen diesen bekräftigt wird.^[176]

Bei einer zusammenfassenden Betrachtung der diskutierten Strukturparameter und Interaktionen im Kristall von *Z*-BOX D lässt sich die insgesamt hohe Ähnlichkeit zu der bereits bekannten, aus dem oxidativen Abbau von Bilirubin resultierenden regioisomeren Verbindung *Z*-BOX C hervorheben. Neben weiterführenden Untersuchungen zur denkbaren Bildung von *Z*-BOX D als Produkt des oxidativen Hämabbaus über bislang unbekannte (nicht-enzymatische) Reaktionspfade ist folglich auch die Erfassung vasokonstriktiver Eigenschaften des hypothetischen Abbauprodukts im Vergleich mit *Z*-BOX C von Bedeutung und kann zur Aufklärung der strukturellen Voraussetzungen für eine Wirkungsvermittlung beitragen. Entsprechende Experimente zur Vasoaktivität von *Z*-BOX D sind anhand zerebraler Arteriolen im Hirnschnitt von Mäusen durch A. SCHAEFGEN vorgenommen worden und zeigten im beobachteten Zeitraum nach der Applikation zwar eine Konstriktion der Arteriolen, welche sich gegenüber der Kontrollgruppe jedoch als statistisch nicht signifikant erwiesen hat. Bei einem Vergleich der Gefäßreaktion von Wildtyp gegenüber *Slo1-Knockout*-Mäusen konnte hingegen ein signifikanter Unterschied festgestellt und darüber eine mögliche Interaktion von *Z*-BOX D mit dem betreffenden *Slo1*-Kaliumkanal postuliert werden.^[194]

2.5 Synthese von ^{19}F -markierten strukturverwandten Verbindungen

Zur Verfolgung der Pharmakokinetik von BOXes bis hin zur Exkretion über die Galle sowie einer möglichen Akkumulation im Bereich der Gefäßwände zerebraler Arteriolen bietet sich anhand der beschriebenen synthetischen Methoden die gezielte Darstellung kongener Verbindungen an, welche eine Visualisierung der Distribution in biologischen Systemen ermöglichen können. Als nicht-invasives bildgebendes Verfahren ist für medizinische Anwendungen die Magnetresonanztomographie (MRT) etabliert, welche die Abbildung von Verteilungen NMR-aktiver Atomkerne (Kernspinquantenzahl $I > 0$) in definierten Bereichen des Organismus erlaubt. Die Synthese von BOXes mit einer ^{15}N -markierten Lactam-Struktureinheit kann über die bekannte Vorschrift zur Ringtransformation von Alkylidenbutenoliden mit $^{15}\text{NH}_4\text{OAc}$ in Eisessig erfolgen und ist für Z-BOX A sowie Z-BOX B bereits beschrieben worden.^[99] Die Detektion dieser Derivate über ^{15}N -NMR-spektroskopische Verfahren wird jedoch durch die geringe Empfindlichkeit des Kerns in Kombination mit einer voraussichtlich hohen Verdünnung im Gewebe stark eingeschränkt.^[195] Für die Untersuchung der Pharmakokinetik medizinisch relevanter Verbindungen mittels MRT haben sich besonders (poly)fluorierte Moleküle als geeignet erwiesen. ^{19}F kann mit einer natürlichen Isotopenhäufigkeit von 100%, einem Kernspin von $1/2$ sowie einer NMR-Sensitivität von etwa 83% des ^1H -Kerns hervorragend detektiert werden, während die physiologische Häufigkeit von Fluor im Gewebe der meisten Organismen außerordentlich gering ist und üblicherweise unterhalb der Detektionsgrenze liegt.^[196] Trotz des daraus resultierenden guten Signal-Rausch-Verhältnisses ist ein hoher Fluorierungsgrad nötig, um auch geringe Konzentrationen ^{19}F -markierter Verbindungen mit dieser Methode erfassen zu können.^[197,198]

Auf Grundlage der etablierten Protokolle zur Synthese von BOXes kann die Einführung polyfluorierter Gruppen präparativ vorteilhaft über Kreuzkupplungsreaktionen erfolgen, wobei das gemeinsame Strukturmotiv von Z-BOX A-D erhalten bleibt und daher ausschlaggebend für mögliche Analogiebetrachtungen anhand der beobachteten Verteilung

derartiger Derivate in biologischen Systemen wäre. Ausgehend von **4** erfolgte in diesem Kontext die in Abbildung 2.36 dargestellte Synthese zweier ^{19}F -markierter Modellverbindungen, welche neben der Evaluierung eines synthetischen Zugangs über SUZUKI-MIYAUURA-Reaktionen zur Untersuchung des Einflusses größerer Substituenten mit elektronenziehenden Effekten auf die übrige Struktur dienen sollten.

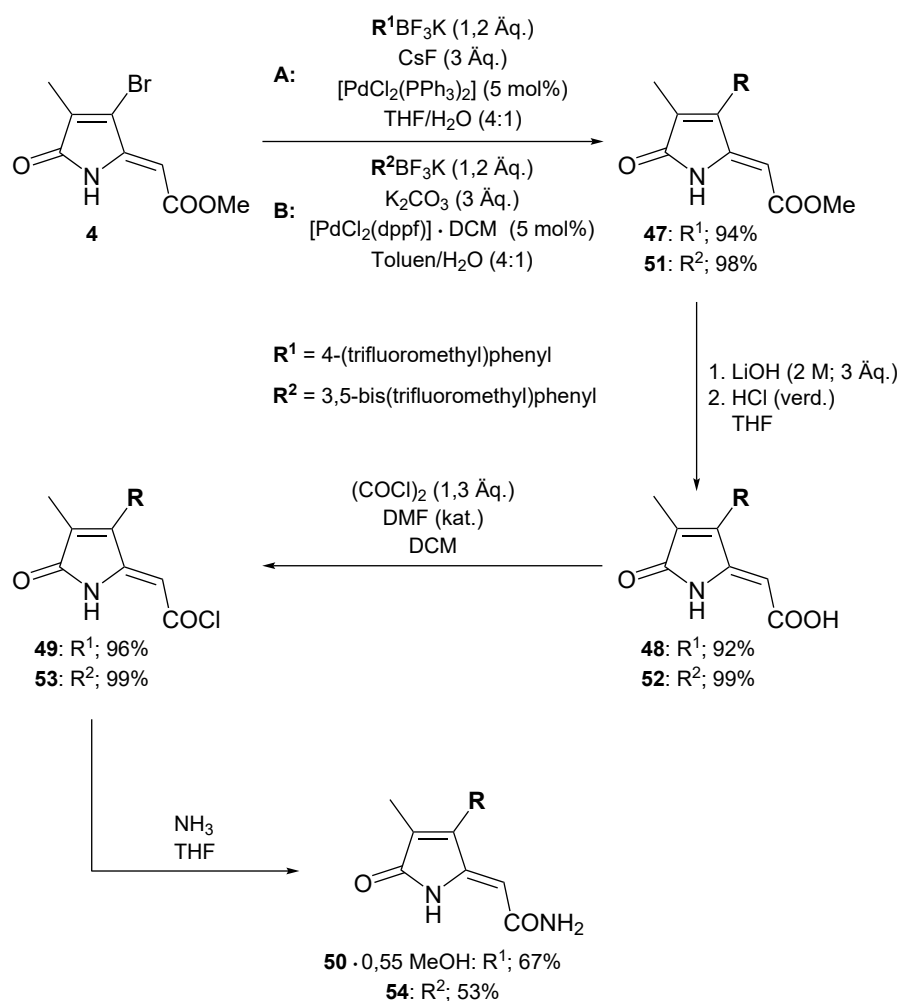


Abbildung 2.36: Reaktionsschema der von **4** ausgehenden Synthese von **50** und **54** als ^{19}F -markierte Kongenere des BOX A-Strukturtyps.^[199] Me = Methyl, Ph = Phenyl; DCM = Dichlormethan, DMF = *N,N*-Dimethylformamid, dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen, THF = Tetrahydrofuran; Äq. = Stoffmengenäquivalente, kat. = katalytisch, verd. = verdünnt.

Die Synthese von **47** erfolgte gemäß einer durch M. KLOPFLEISCH entwickelten Vorschrift (vgl. Abschnitt 1.4) über Kreuzkupplung von **4** mit Kalium 4-(trifluoromethylphenyl)-trifluoroborat und gelingt mit einer Ausbeute von 94% (**A**). Für die Einführung eines

3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl-Substituenten wurden aufgrund der verringerten Reaktivität elektronenarmer Organotrifluoroboratsalze in Pd-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen veränderte Reaktionsbedingungen gewählt, welche sich an einer optimierten Vorschrift zur Umsetzung 3,5-Bis(trifluoromethyl)-, 2,6-Difluoro- und 3-Nitro-substituierter Aryltrifluoroborate mit Arylbromiden orientieren (**B**).^[200] Die Darstellung von **51** gelingt über die abgewandelte Vorschrift mit einer Ausbeute von 98%. Eine Transformation der Methylesterfunktion zum Carbonsäureamid gemäß des bekannten dreistufigen Protokolls lieferte schließlich die Zielverbindungen **50** und **54**, wobei im letzten Schritt der Syntheseroute lediglich moderate Ausbeuten verzeichnet werden konnten. Die ausgehend von **4** über vier Stufen erhaltenen Gesamtausbeuten belaufen sich daher auf 56% für **50** sowie 51% für **54**. Aufreinigung der Rohprodukte durch Abkühlen einer konzentrierten Lösung in Methanol lieferte gelbe Kristalle von **50** mit cokrystallisiertem Lösungsmittel, bei **54** führte dieses Vorgehen hingegen zur Fällung der Verbindung als amorpher farbloser Feststoff. Anhand des in Abbildung 2.37 dargestellten ^1H -NMR-Spektrums der erhaltenen Kristalle von **50** wurde ein Methanolanteil von 0,55:1 ermittelt.

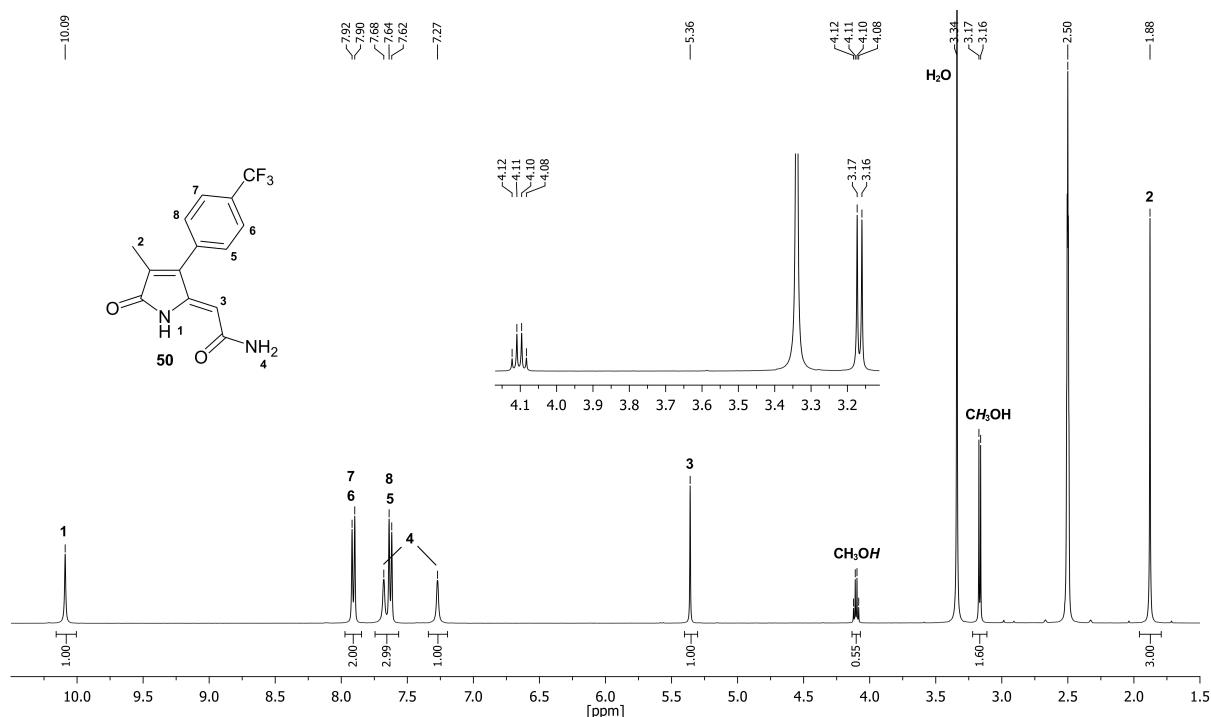


Abbildung 2.37: ^1H -NMR-Spektrum (400,13 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 297 K) von **50** · 0,55 MeOH mit Signalzuordnung.

Neben dem Signalsatz von **50** sind die Protonenresonanzen von Methanol als Dublett bei 3,17 ppm sowie Quartett bei 4,10 ppm ($^3J_{\text{H,H}} = 5,3$ Hz) erkennbar. Die deutliche Feinaufspaltung spricht, trotz Anwesenheit erheblicher Mengen Wasser in der $[\text{D}_6]$ DMSO-Lösung, für einen gehinderten intermolekularen Austausch des Hydroxyprotons im Rahmen der NMR-Zeitskala und kann als Hinweis auf die Beteiligung von diesem an Wasserstoffbrückenbindungen in Lösung betrachtet werden. Für reine Lösungen von Methanol in wasserfreiem $[\text{D}_6]$ DMSO wurde bei hohen Verdünnungen ebenfalls eine Feinaufspaltung der Signale im ^1H -NMR-Spektrum beschrieben, welche durch MeOH-DMSO Interaktionen begründet worden ist und durch zunehmenden Protonenaustausch bei höheren Methanolanteilen (ab 15 mol%) verschwindet.^[201] Ob die sichtbare Kopplung tatsächlich auf in Lösung vorliegende Wasserstoffbrücken zwischen Methanol und **50** zurückzuführen ist oder schlicht auf Interaktionen mit dem Lösungsmittel beruht, lässt sich anhand des NMR-Spektrums folglich nicht eindeutig klären.

Zur weiteren Strukturaufklärung erfolgte die Kristallisation von **50** und **54** durch langsames Eindampfen in Methanol gelöster Proben. Verbindung **50** kristallisiert in der triklinen Raumgruppe $P\bar{1}$ und bildet ein ausgedehntes Wasserstoffbrückennetzwerk unter Verbrückung über cokristallisierte Methanolmoleküle (siehe Anhang B). Bestimmt wurden zwei kristallographisch unabhängige Moleküle von **50** mit geringfügig unterschiedlichen Strukturparametern, welche im Folgenden durch den Zusatz **A** oder **B** gekennzeichnet worden sind. Verbindung **54** bildet hingegen ein monoklines Kristallsystem mit der Raumgruppe $P2_1/c$ und verbrückt lediglich über die Amidgruppe zu nicht-kovalenten Dimeren. In Abbildung 2.38 und 2.39 sind die ermittelten Molekülstrukturen von **50** (**A**) sowie **54** mit schematischer Atomnummerierung dargestellt. Die Hydroxygruppe eines Methanolmoleküls interagiert im Kristall von **50** mit **A** als Akzeptorgruppe und mit **B** als Donorgruppe für Wasserstoffbrückenbindungen durch Ausbildung von $\text{N2A} - \text{H2NA} \cdots \text{O}(\text{MeOH})$ sowie $(\text{MeOH})\text{O} - \text{H} \cdots \text{O2B}$ Wasserstoffbrücken zwischen den Amidgruppen beider Moleküle. Für die im Kristall von **54** ausgebildeten Wasserstoffbrückenbindungen wurde ein $\text{N2} \cdots \text{O2\#}$ Abstand von 2,938(3) Å und ein nahezu linearer $\text{N2} - \text{H2N2} \cdots \text{O2\#}$ Winkel von 178(4)° ermittelt, weitere Verbrückungen über die NH_2 -Funktion zu O1\# eines benachbarten Moleküls (analog zu Z-BOX A oder **41**) wurden nicht festgestellt.

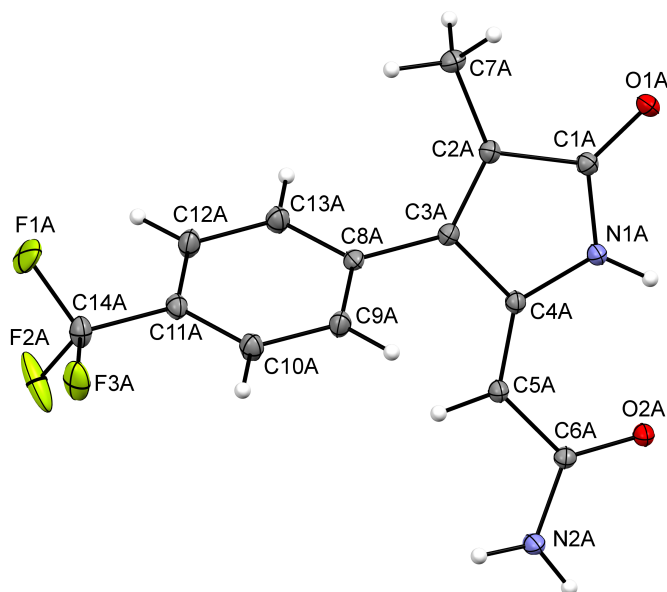


Abbildung 2.38: Molekülstruktur von **50** (A) mit schematischer Atomnummerierung. Thermische Auslenkungsellipsoide repräsentieren 30% Aufenthaltswahrscheinlichkeit, Wasserstoffatome sind mit beliebigen Radien gezeigt. Ausgewählte Bindungslängen [pm]: N1A–C1A 137,4(2), N1A–C4A 138,8(2), C1A–C2A 149,5(2), C2A–C3A 134,6(2), C3A–C4A 148,3(2), C4A–C5A 134,3(2), C3A–C8A 148,1(2), C2A–C7A 149,3(2) und -winkel [°]: C1A–N1A–C4A 110,7(2), C1A–C2A–C3A 107,6(2), C2A–C3A–C4A 108,6(2).

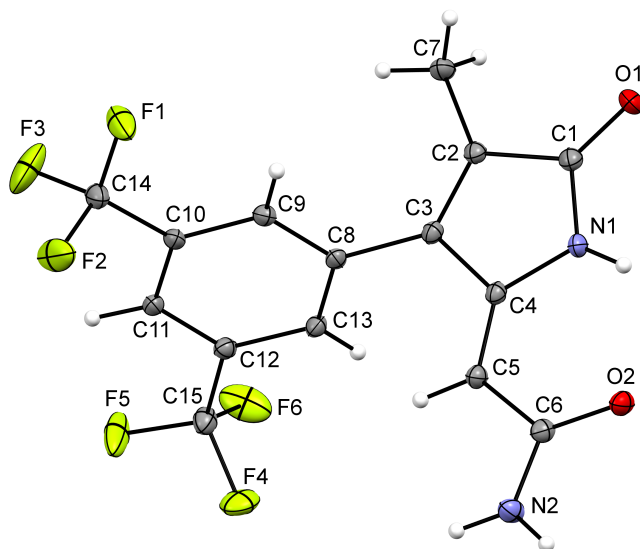
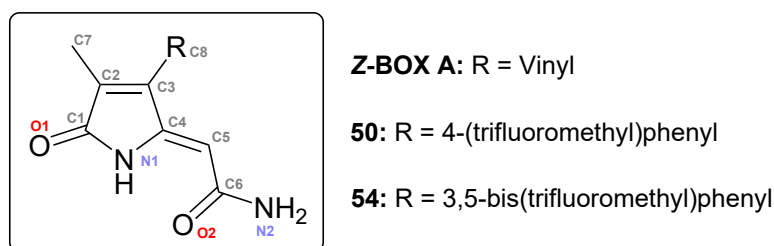


Abbildung 2.39: Molekülstruktur von **54** mit schematischer Atomnummerierung. Thermische Auslenkungsellipsoide repräsentieren 30% Aufenthaltswahrscheinlichkeit, Wasserstoffatome sind mit beliebigen Radien gezeigt. Ausgewählte Bindungslängen [pm]: N1–C1 137,9(3), N1–C4 138,4(3), C1–C2 149,9(3), C2–C3 134,5(4), C3–C4 147,7(3), C4–C5 134,4(4), C3–C8 149,0(3), C2–C7 148,5(4) und -winkel [°]: C1–N1–C4 111,1(2), C1–C2–C3 107,5(2), C2–C3–C4 109,0(2).

Die gegenüber **50** eingeschränkte Aggregation im Kristall von **54** kann auf den erhöhten sterischen Anspruch des 3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl-Substituenten an C3 zurückgeführt werden, welcher zusätzliche intermolekulare Wechselwirkungen geeigneter H-Donor- und Akzeptorgruppen blockiert. Zum Vergleich der strukturellen Parameter von **50** (**A/B**) sowie **54** sind ausgewählte Bindungslängen und -winkel der Verbindungen in Tabelle 2.9 zusammengefasst und den Literaturdaten von *Z*-BOX A als Referenzverbindung gegenübergestellt.



	<i>Z</i> -BOX A ^[98]	50 (A)	50 (B)	54
N1–C1	136,9(3)	137,4(2)	136,7(2)	137,9(3)
N1–C4	138,8(3)	138,8(2)	139,2(2)	138,4(3)
C1–C2	148,8(3)	149,5(2)	148,8(2)	149,9(3)
C2–C3	135,2(3)	134,6(2)	135,3(2)	134,5(4)
C3–C4	147,7(3)	148,3(2)	148,4(2)	147,7(3)
C4–C5	133,9(3)	134,3(2)	134,8(2)	134,4(4)
C5–C6	147,6(3)	147,8(2)	147,7(2)	147,7(3)
C2–C7	148,7(3)	149,3(2)	148,7(2)	148,5(4)
C3–C8	147,0(3)	148,1(2)	148,0(2)	149,0(3)
C1–N1–C4	110,8(2)	110,7(2)	110,8(2)	111,1(2)
C1–C2–C3	107,7(2)	107,6(2)	107,9(2)	107,5(2)
C2–C3–C4	108,4(2)	108,6(2)	108,1(2)	109,0(2)
C4–C5–C6	122,8(2)	125,4(2)	121,6(2)	123,2(2)

Tabelle 2.9: Übersicht ausgewählter Bindungslängen [pm] und -winkel [°] von **50** (Molekül **A/B**) und **54** im Vergleich mit Literaturdaten von *Z*-BOX A (**12**) sowie Darstellung des gemeinsamen Strukturmotivs der Verbindungen mit schematischer Atomnummerierung. ^[98]

Die Arylreste beider Verbindungen sind mit Torsionswinkeln von $60,5(2)^\circ$ bei **50** (**A**) und $68,6(2)^\circ$ bei **54** deutlich aus der durch den Heterocyclus beschriebenen Ebene herausgedreht, wodurch eine bedeutende Interaktion der konjugierten π -Systeme der Aryl- und Alkylidenpyrrolon-Struktureinheiten ausgeschlossen werden kann. Entsprechend weisen die C3–C8 Bindungslängen typische Werte für $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--C}(\text{sp}^2)$ -Einfachbindungen auf, während die ermittelten C2–C3 sowie C4–C5 Bindungslängen der synthetisierten Verbindungen analog zu Z-BOX A im Bereich isolierter C=C-Doppelbindungen liegen und daher keine Beeinflussung durch die jeweiligen Arylsubstituenten erkennen lassen.^[163,199] Insgesamt lässt sich anhand der strukturellen Parameter von **50** und **54** kein bedeutender Einfluss des an C3 gebundenen Substituenten auf die mit Z-BOX A gemeinsame Struktureinheit feststellen, intermolekulare Wechselwirkungen über diese sollten folglich in ähnlicher Ausprägung möglich sein und werden vorrangig durch den veränderten sterischen Anspruch der Substituenten bestimmt.

Inwiefern die synthetisierten Modellverbindungen **50** und **54** als ^{19}F -markierte Kongenere des BOX A-Strukturtyps für Untersuchungen der Pharmakokinetik durch NMR-spektroskopische bildgebende Verfahren geeignet sind und inwieweit anhand der resultierenden Ergebnisse Rückschlüsse auf die tatsächliche Verteilung von Z-BOX A im Gewebe gezogen werden können, ist jedoch bislang ungewiss. Der Einfluss einer durch Arylsubstituenten an C3 veränderten Sterik sowie möglicher (schwacher) $\text{C--F}\cdots\text{HX}$ ($\text{X} = \text{O}, \text{S}, \text{N}$) Interaktionen auf die biologische Aktivität und Distribution der Verbindungen muss daher zunächst aufgeklärt werden.^[202,203] Weiterführend ist über diese Synthesestrategie auch die Einführung kleinerer perfluorierter Reste (R) wie $\text{CF}_2\text{--CF}_3$ oder CF=CF_2 denkbar, welche aufgrund des verringerten nukleophilen Charakters der entsprechenden Trifluoroborate und der einhergehenden deutlich geringeren Reaktivität in SUZUKI-MIYAURA-Kupplungen jedoch die Entwicklung spezialisierter Reaktionsbedingungen erfordert.^[204,205]

Als alternative Möglichkeit zur Einführung von Fluorisotopen unter Erhalt des gemeinsamen Strukturmotivs von BOXes bietet sich weiterhin die gezielte Hydrofluorierung der Vinylgruppe von Z-BOX A oder Z-BOX B an. Untersucht wurden in diesem Kontext literaturbekannte Methoden zur Fe(III)/NaBH_4 vermittelten radikalischen Hydrofluorierung

unaktivierter Alkene sowie zur Pd-katalysierten ionischen Hydrofluorierung von Alkenylarenen.^[206,207] Gemeinsame Grundlage beider Varianten ist die Verwendung von 1-Chlor-methyl-4-fluor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octan-bis(tetrafluoroborat) (*Selectfluor*) als stabile und präparativ leicht handhabbare Quelle für elektrophiles („F⁺“) oder atomares (F[•]) Fluor.^[208] Die in Abbildung 2.40 dargestellten Versuche zur Anwendung der Hydrofluorierungsmethoden auf 3-Vinylalkyldenpyrrolone erfolgten anhand von Verbindung **6**, welche aufgrund der geringeren Befähigung zur Aggregation eine verglichen mit *Z*-BOX A deutlich höhere Löslichkeit in den verwendeten Lösungsmitteln aufweist und daher das geeignetere Modellsystem für initiale Studien dieser Reaktionen ist.

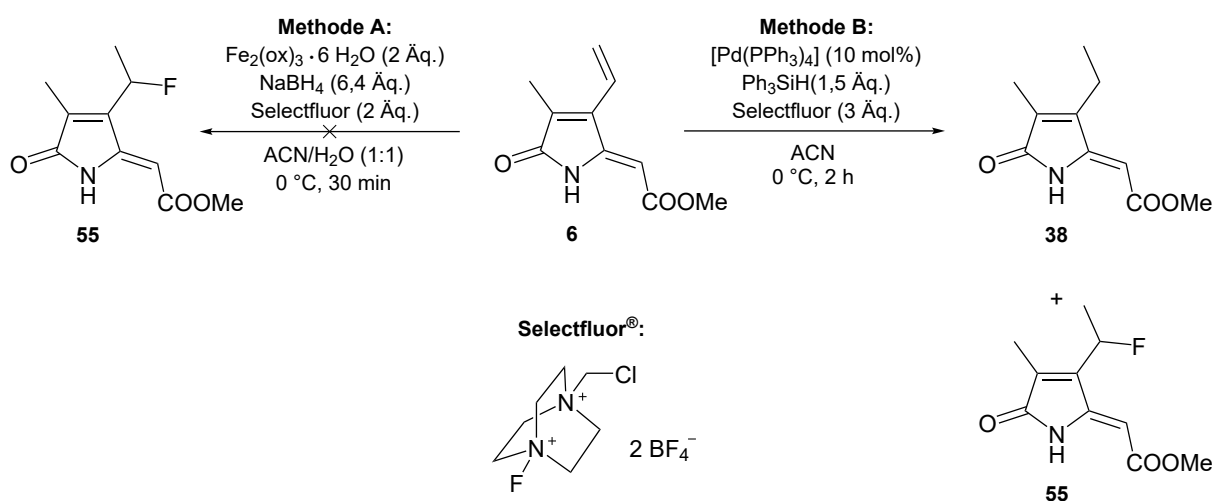


Abbildung 2.40: Reaktionsschema der untersuchten Varianten zur selektiven Hydrofluorierung der Vinylgruppe von **6**.^[206,207] Me = Methyl, Ph = Phenyl; ACN = Acetonitril, ox = Oxalat; Äq. = Stoffmengenäquivalente.

Nach Umsetzungen von **6** mit *Selectfluor*, Eisen(III)-oxalat-Hexahydrat und Natriumborhydrid (Methode A) konnte keine Bildung des angestrebten Produkts **55** festgestellt werden. ¹H- und ¹⁹F-NMR-spektroskopische Untersuchungen des resultierenden Produktgemisches zeigten einen vollständigen Umsatz von **6** unter Bildung einer Vielzahl unterschiedlicher nicht identifizierter Verbindungen, wobei trotz milder Reaktionsbedingungen und der beschriebenen hohen Substratbandbreite für diese Vorschrift auch zugrundeliegende Zersetzungsprozesse nicht ausgeschlossen werden können.^[206] Aufgrund des radikalischen Reaktionsmechanismus ist zudem von einer geringen Regioselektivität der Hydrofluorierung für spezifische Doppelbindungen innerhalb eines Moleküls auszugehen,

entsprechende Additionen an die endo- sowie exocyclische Doppelbindung von **6** sind folglich als zusätzliche Reaktionspfade denkbar und können die Anzahl gebildeter Produkte beträchtlich erhöhen. Die Ergebnisse der Versuche zur Hydrofluorierung über Methode A sprechen insgesamt gegen eine Eignung dieser Variante zur gezielten Funktionalisierung der Vinylgruppe von **6** oder strukturverwandter Verbindungen.

Vielversprechender erwies sich hingegen die Pd-katalysierte Hydrofluorierung mittels Selectfluor und Triphenylsilan (Methode B). Versuche gemäß der Literaturvorschrift resultierten nach 2 h Reaktionszeit bei 0 °C in einem unvollständigen Umsatz von **6**, anhand NMR-spektroskopischer Untersuchungen der gebildeten Produkte kann jedoch die erfolgreiche Synthese von **55** postuliert werden. Das ^1H -NMR-Spektrum des säulenchromatographisch aufgereinigten Produktgemisches der Umsetzung von **6** nach Methode B ist in Abbildung 2.41 dargestellt.

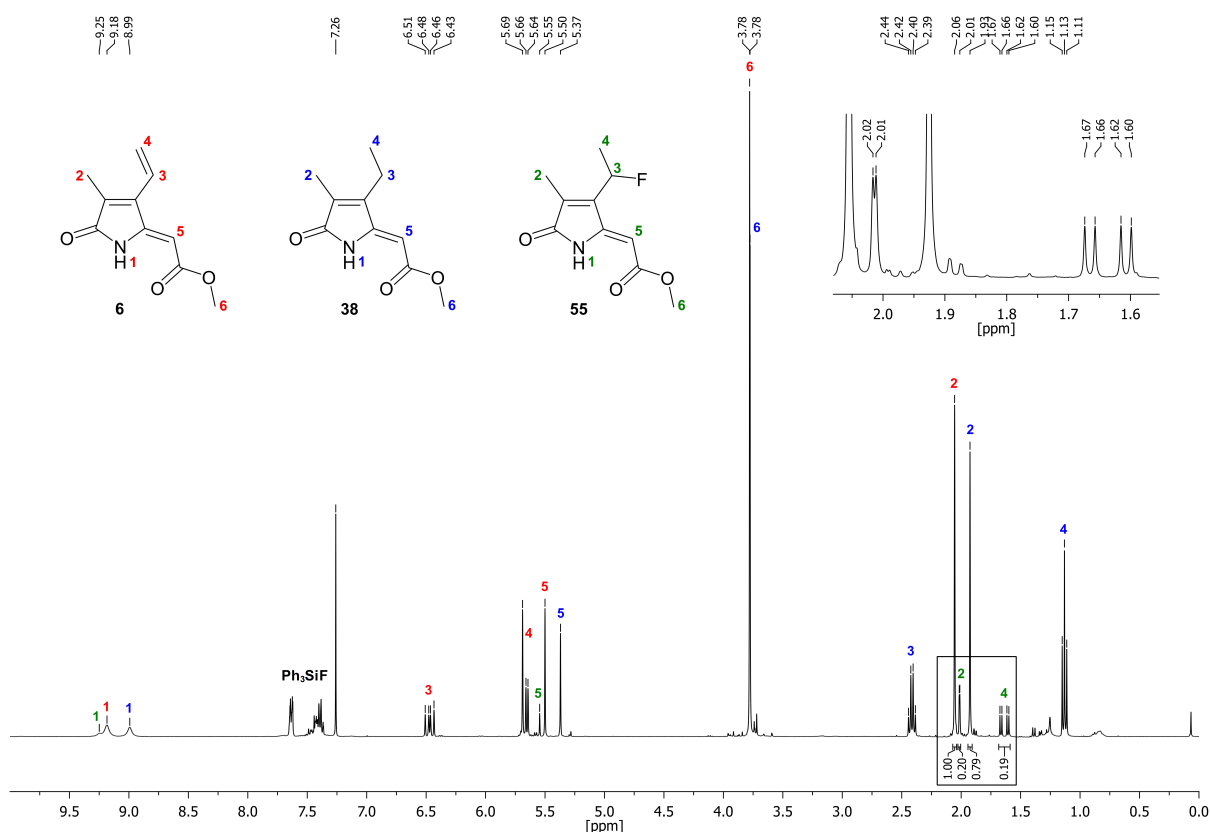


Abbildung 2.41: ^1H -NMR-Spektrum (400,21 MHz, CDCl_3 , 297 K) des aufgereinigten Produktgemisches der Pd-katalysierten Hydrofluorierung von **6** mit Zuordnung der Signale des Edukts sowie der postulierten Produkte **38** und **55**.

Als Hauptprodukt der Reaktion wurde die bereits im Zuge der Synthese von Dihydro-Z-BOX A charakterisierte Verbindung **38** (vgl. Abschnitt 2.4, Abb. 2.29) identifiziert. Die Bildung von **38** kann auf eine Hydrierung der Vinylgruppe zurückgeführt werden, welche als konkurrierende Nebenreaktion dieser Methode zur Hydrofluorierung bereits beschrieben worden ist und durch Optimierung der Reaktionsbedingungen für Alkenylarene weitestgehend unterbunden werden konnte.^[207] Weitere Umsetzungen von **6** gemäß Methode B mit Et₃SiH oder Ph₂SiH₂ führten ebenfalls zur Bildung von **38** als Hauptprodukt, zusätzliche Signale in den ¹⁹F{¹H}-NMR-Spektren der Produktgemische sprechen jedoch für eine Bildung weiterer (Hydro)fluorierter Verbindungen bei diesen Versuchen und legen einen hohen Einfluss der verwendeten Hydridquelle auf die Selektivität der Reaktion nahe.

Das ¹⁹F-NMR-Spektrum des Gemischs zeigt neben Rückständen von Ph₃SiF lediglich ein weiteres Signal bei -178,22 ppm mit charakteristischem ¹H-¹⁹F-Kopplungsmuster für eine 1-Fluorethylgruppe (siehe Anhang C). Aufgrund der vicinalen ¹H-¹⁹F- sowie ¹H-¹H-Kopplung wird für die Protonen der Methylgruppe (4) von **55** (Abb. 2.41) eine Aufspaltung als Doppeldublett erwartet, welchem ein Signal bei 1,64 ppm ($J = 23,4$ Hz; 6,7 Hz) mit typischen Kopplungskonstanten für ³J_{H,F} sowie ³J_{H,H} Kopplungen vergleichbarer 1-fluorethylsubstituierter Verbindungen entspricht.^[207] Das Signal bei 2,01 ppm kann der Methylgruppe (2) mit einer erkennbaren Feinaufspaltung ($J = 2,0$ Hz) durch ⁵J_{H,F}-Kopplung zugeordnet werden, unterstützt wird diese Annahme durch einen Vergleich der gezeigten Kopplungsmuster mit einem ¹⁹F-entkoppelten Spektrum des Produktgemischs (siehe Anhang C). Anhand von ¹H-¹⁹F-HSQC- und HMBC-Experimenten wird neben einer Kopplung zu den zuvor diskutierten ¹H-Signalen ein weiteres Kreuzsignal im Bereich von 5,54-5,74 ppm des ¹H-NMR-Spektrums festgestellt, welches durch die geminale Kopplung des ¹⁹F-Kerns zu Proton (3) der postulierten Struktur **55** erklärt werden kann. Für das betreffende Proton wird durch vicinale ¹H-¹H- sowie geminale ¹H-¹⁹F-Kopplung ein Doppelquartett erwartet, eine Auswertung der vorliegenden Multiplizität im ¹H-NMR-Spektrum des Produktgemischs gelingt jedoch aufgrund von Überlagerung mit Signalen der Vinylprotonen von **6** nicht. Durch NMR-spektroskopische Untersuchungen werden deutliche Hinweise auf eine erfolgte Hydrofluorierung der Vinylgruppe von **6** unter Bil-

dung des MARKOWNIKOW-Produkts **55** geliefert, die Isolierung der fraglichen Verbindung aus dem Produktgemisch für eine vollständige Charakterisierung gestaltet sich jedoch aufgrund ähnlicher Löslichkeitseigenschaften des verbliebenen Edukts sowie der hydrierten Verbindung **38** als schwierig und gelang bislang nicht.

Die Ergebnisse der dargelegten Versuche zur Hydrofluorierung von **6** stellen einen geeigneten Ausgangspunkt für die Etablierung von Methoden zur gezielten Funktionalisierung der Vinylgruppe von *Z*-BOX A/B durch Fluorisotope im Hinblick auf eine Erfassung der Verbindungen durch bildgebende Verfahren dar. Bei MRT-Messungen ist die Detektion hydrofluorierter BOXes durch die Einführung nur eines ^{19}F -Atoms gegenüber den synthetisierten polyfluorierten Kongeneren **50** und **54** entsprechend eingeschränkt, die hydrofluorierten Verbindungen bieten jedoch den Vorteil besser vergleichbarer räumlicher Ausmaße der Moleküle bei Betrachtung möglicher Schlüssel-Schloss-Interaktionen von *Z*-BOX A/B. Weiterführend bietet diese Methode zudem die Möglichkeit einer Markierung durch ^{18}F -Isotope, welche als β^+ -Strahler die Erfassung und räumliche Verbildlichung von Verteilungen mittels Positronenemissionstomographie (PET) erlauben. Die PET ermöglicht als hochsensitives bildgebendes Verfahren die Darstellung äußerst geringer Konzentrationen radioaktiv markierter Moleküle und eine Verfolgung von deren Pharmakokinetik.^[209,210] Die Darstellung von [^{18}F]Selectfluor-bis(triflat) und Synthesen ^{18}F -markierter Verbindungen über dieses sind bereits demonstriert worden, aufgrund einer Halbwertszeit von 109,8 min des künstlichen Fluorisotops werden für eine weitere Verwendung der Verbindungen zur Applikation und Visualisierung jedoch kurze Reaktionszeiten sowie Aufreinigungsprozesse vorausgesetzt.^[211] Ob sich die zuvor beschriebenen oder weitere Verfahren zur Hydrofluorierung von *Z*-BOX A/B in diesem Kontext als geeignet erweisen, muss daher zunächst durch weiterführende Untersuchungen gezeigt werden.

2.6 NMR-spektroskopische Untersuchungen zur *Z/E*-Photoisomerisierung

Die photoinduzierte *Z/E*-Isomerisierung von Hämabbauprodukten ist bereits anhand der tetrapyrrolischen Vertreter beschrieben worden und wird mit einer Verringerung der Toxizität sowie effizienteren Exkretion der Verbindungen assoziiert. Bei *Z,Z*-Bilirubin führt die photoinduzierte Konfigurationsänderung unter Auflösung intramolekularer Wasserstoffbrückenbindungen zu einer erhöhten Wasserlöslichkeit und begünstigten Exkretion der resultierenden *E*-Isomere, welche etwa bei der Behandlung von neonataler Hyperbilirubinämie mittels Phototherapie ausgenutzt wird.^[212,213] Analog kann auch für monopyrrolische Abbauprodukte des BOX-Strukturtyps die Bildung von *E*-Isomeren unter Änderung des Löslichkeitsverhaltens sowie Beeinflussung der biologischen Aktivität postuliert werden, welche ausgehend von *Z*-BOX A bereits experimentell untersucht worden ist. Die Photoisomerisierung führt gemäß Abbildung 2.42 in Lösung zur Bildung eines Gleichgewichts aus zwei Isomeren mit aufgrund der intramolekularen N–H···O Wasserstoffbrücke thermodynamisch begünstigter *Z*-Konfiguration oder labilerer *E*-Konfiguration der exocyclischen Doppelbindung.^[98]

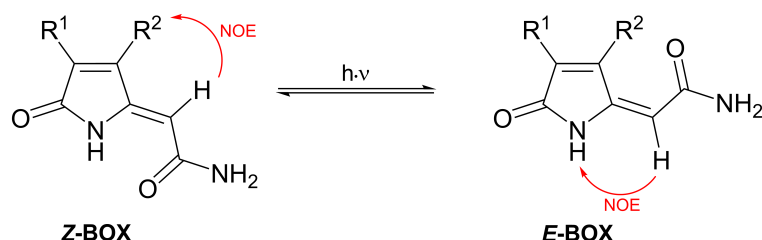


Abbildung 2.42: Schematische Darstellung der photoinduzierten *Z/E*-Isomerisierung von Verbindungen des BOX-Strukturtyps mit Kennzeichnung charakteristischer (dipolarer) $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -Kopplungen der Isomere. NOE = Kern-OVERHAUSER-Effekt.

Die Konfiguration von Verbindungen der dargestellten Grundstruktur kann NMR-spektroskopisch über dipolare Kopplungen des Methinprotons mit Protonen von R^2 oder dem N–H-Proton der heterocyclischen Struktureinheit untersucht werden. Eine Bestätigung der im Folgenden diskutierten Bildung von *E*-Isomeren durch Beleuchtung zuvor synthetisierter und charakterisierter *Z*-konfigurierter Verbindungen erfolgte entsprechend anhand

von ^1H , ^1H -NOESY (engl. *Nuclear Overhauser effect spectroscopy*) Experimenten. Abbildung 2.43 zeigt die ^1H -NMR-Spektren in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ gelöster Proben von *Z*-BOX C und *Z*-BOX D, nachdem diese für 14-21 Tage hellem Sonnenlicht ausgesetzt wurden. Deutlich erkennbar ist jeweils ein zweiter Signalsatz des entsprechenden *E*-Isomers, dessen Signale auf Grundlage von ^1H , ^{13}C -HSQC- sowie ^1H , ^{13}C -HMBC-Experimenten zugeordnet wurden. Das gezeigte Verhältnis beider Isomere änderte sich nach längerer Bestrahlung der Proben oder Lagerung derselben unter Lichtausschluss nicht, es repräsentiert mit 1:0,37 für *Z*:*E*-BOX C sowie 1:0,92 für *Z*:*E*-BOX D die jeweils unter Sonnenlicht erreichten Gleichgewichtsverhältnisse der isomeren Formen.

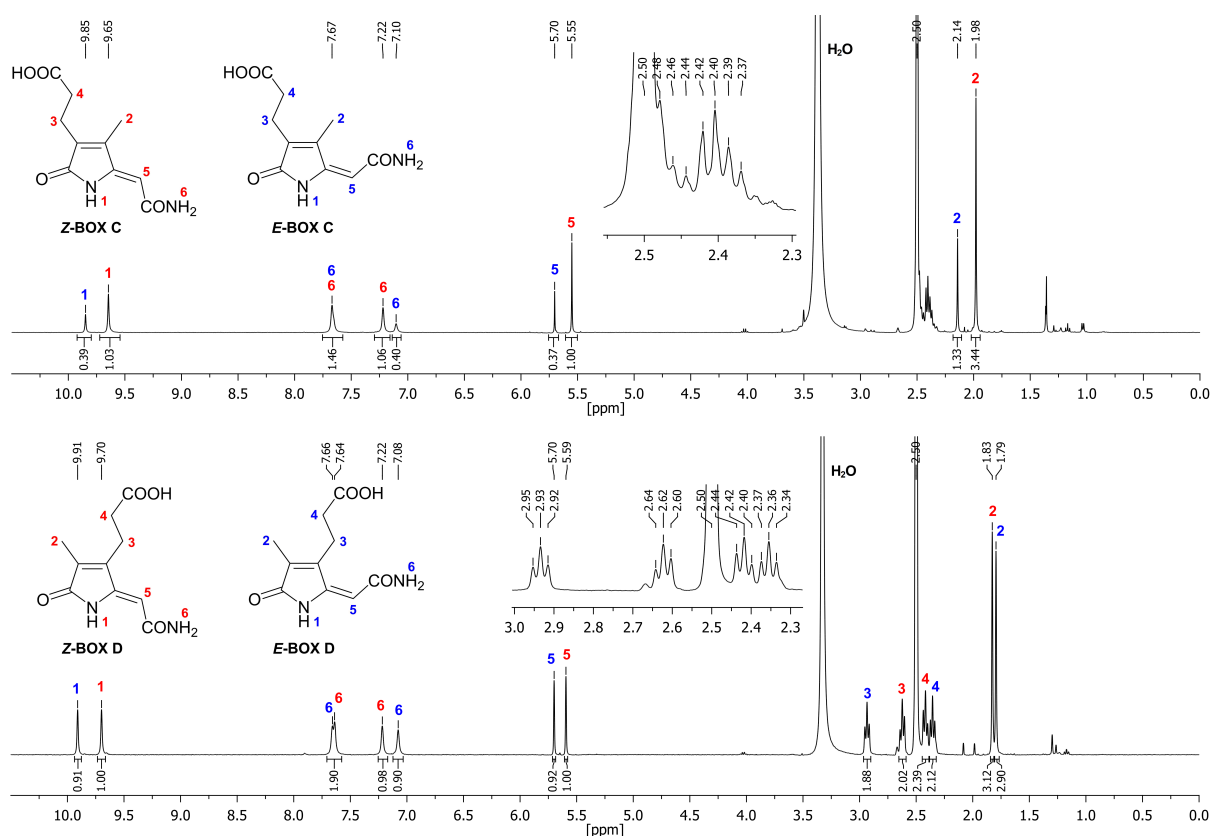


Abbildung 2.43: ^1H -NMR-Spektren (400,13 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 297 K) der Sonnenlicht ausgesetzten Proben von *Z*-BOX C (**33**) (21 Tage) sowie *Z*-BOX D (**46**) (14 Tage) mit Zuordnung der Signale.

Bei BOX D wird trotz des sterisch anspruchsvolleren Propionsäurerests in Umgebung der Amidgruppe eine nahezu äquimolare Mischung aus *Z*- und *E*-Isomer gebildet, weiterhin zeigt sich ein gegenüber dem Isomerengemisch von BOX C erhöhter Einfluss der

Konfiguration auf die chemische Verschiebung der Methylenprotonen 3+4. Eine eindeutige Zuordnung der entsprechenden Signale von *Z/E*-BOX C wird durch die Überlagerung mit dem Lösungsmittelrestsignal bei 2,50 ppm verhindert. Die Signale des Lactamprotons 1 und Methinprotons 5 sind bei *E*-BOX C sowie *E*-BOX D gegenüber den *Z*-konfigurierten Formen jeweils tieffeldverschoben. Das Singulett der Methylprotonen 2 von *E*-BOX C weist mit 2,14 ppm eine größere chemische Verschiebung als das des *Z*-Isomers auf, bei *E*-BOX D mit 1,79 ppm hingegen eine kleinere.

Die Photoisomerisierung von Dihydro-*Z*-BOX A durch Bestrahlung einer in [D₆]DMSO gelösten Probe mit Sonnenlicht führte nach 23 Tagen zu einem Isomerenverhältnis von 1:0,36 bezogen auf das vorgelegte *Z*-Isomer und liegt damit im Bereich des für *Z/E*-BOX C festgestellten Gleichgewichtsverhältnisses. Das ¹H-NMR-Spektrum des Gemischs aus Dihydro-*Z/E*-BOX A zeigt analog zu den Ergebnissen für die Isomere von BOX D eine Tieffeldverschiebung der Protonen 1 und 5 sowie der Methylenprotonen 3 des *E*-Isomers, das Triplett der Methylprotonen 4 weist mit einer chemischen Verschiebung von 0,99 ppm hingegen einen geringeren Wert als das entsprechende Signal des *Z*-Isomers auf (siehe Anhang C).

Proben der synthetisierten kongeneren Verbindungen **50** und **54** wurden durch analoges Vorgehen auf die photoinduzierte Bildung entsprechender *E*-Isomere untersucht. Eine Sonnenlicht ausgesetzte Lösung in [D₆]DMSO führte bei **50** nach 28 Tagen zu einem zweiten Signalsatz geringer Intensität im ¹H-NMR-Spektrum (Abb. 2.44), welcher einer möglichen *E*-konfigurierten Form zugeordnet werden kann. Aufgrund des geringen Anteils in der Lösung konnte jedoch keine durch zweidimensionale NMR-Methoden gestützte Zuordnung der Signale erfolgen, weitere Lagerung unter Licht führte nach 4 Monaten lediglich zu geringfügigen Änderungen des gezeigten Verhältnisses von **50** zum postulierten *E*-Isomer. Bei Verbindung **54** ist nach 35 Tagen unter Sonnenlicht der Signalsatz eines in Spuren enthaltenen möglichen Produkts der Photoisomerisierung festgestellt worden, für dessen Anteil auch nach weiteren 37 Tagen keine bedeutende Zunahme verzeichnet werden konnte. Die eingeschränkte photoinduzierte Bildung *E*-konfigurierter Isomere von **50** und **54** kann auf den sterischen Anspruch der 4-(trifluoromethyl)phenyl- sowie 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl-Substituenten und deren repulsive Wirkung auf die Amidgrup-

pe bei den postulierten Verbindungen *E*-**50** und *E*-**54** zurückgeführt werden, wodurch die ohnehin energetisch begünstigte *Z*-Konfiguration auch sterisch forciert wird.

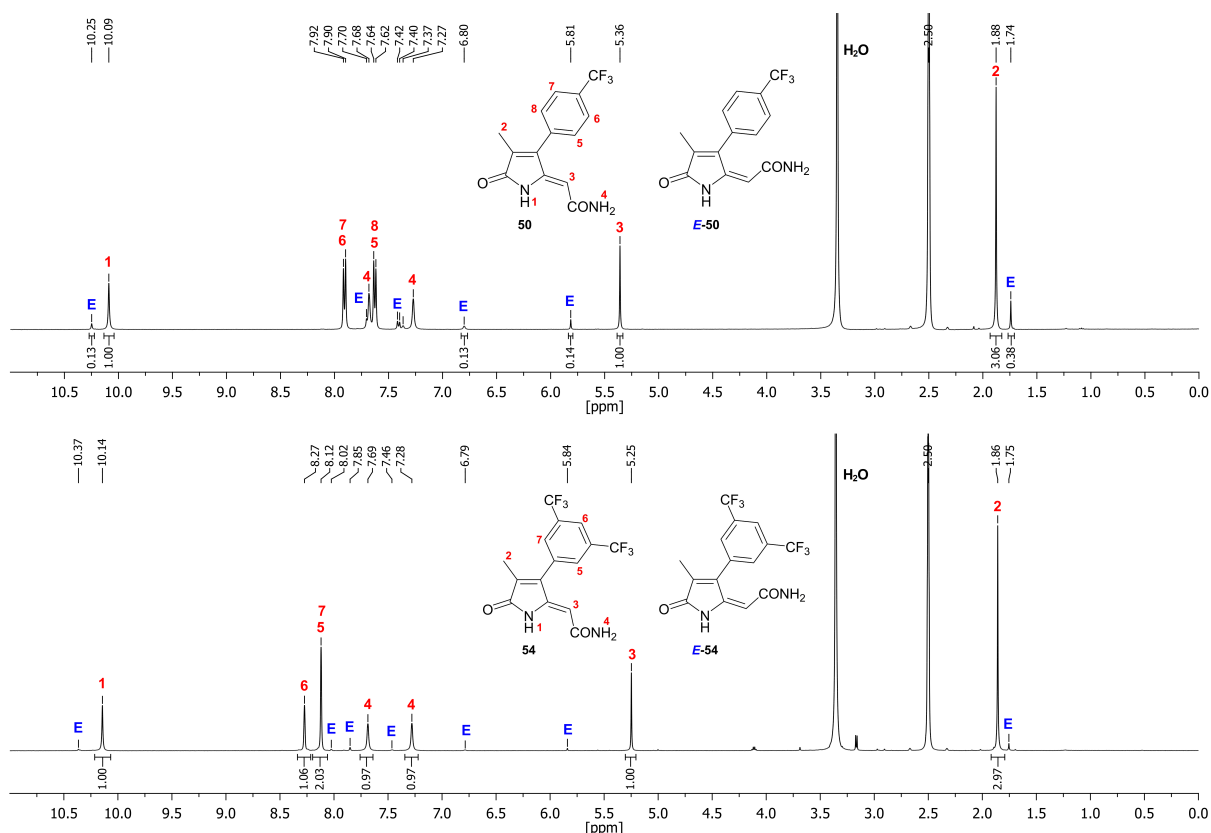
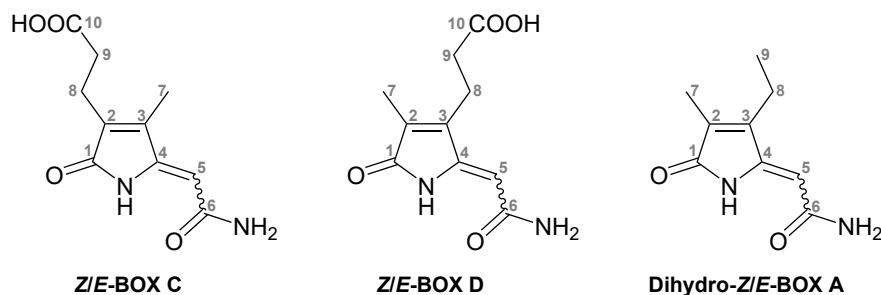


Abbildung 2.44: ^1H -NMR-Spektren (400,13 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 297 K) der Sonnenlicht ausgesetzten Proben von Verbindung **50** (28 Tage) sowie **54** (35 Tage) mit Zuordnung der Signale und Kennzeichnung der postulierten *E*-Isomere.

In Tabelle 2.10 sind die $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR Daten der *Z/E*-Isomerenpaare von BOX C, BOX D und Dihydro-BOX A zusammengefasst, anhand derer ein insgesamt geringer Einfluss der Konfiguration der exocyclischen Doppelbindung auf die chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffresonanzen festgestellt werden kann. Hervorheben lassen sich die Differenzen der chemischen Verschiebungen (*Z-E*) der Kohlenstoffatome 4 mit $\Delta\delta = 3,57$ ppm (*Z/E*-BOX C), 2,36 ppm (*Z/E*-BOX D) und 2,87 ppm (Dihydro-*Z/E*-BOX A) sowie 5 mit $\Delta\delta = -8,57$ ppm, -8,26 ppm und -8,69 ppm in identischer Reihenfolge. Zudem wird ein geringfügiger Einfluss auf die chemische Verschiebung des Kohlenstoffatoms 7 bei BOX C sowie 8 bei BOX D und Dihydro-BOX A gezeigt, welche bei den *E*-konfigurierten Verbindungen jeweils einen etwa 2-3 ppm größeren Wert aufweist.



	Z-BOX C	E-BOX C	Z-BOX D	E-BOX D	Dihydro-Z-BOX A	Dihydro-E-BOX A
1	170,58	170,27	170,75	170,54	170,96	170,75
2	132,72	135,12	131,32	134,21	129,81	132,57
3	141,54	140,08	142,95	141,92	145,97	145,14
4	147,32	143,75	146,24	143,88	146,34	143,47
5	97,53	106,10	97,25	105,51	96,96	105,65
6	168,03	166,50	168,10	166,38	168,16	166,47
7	9,25	12,63	8,32	8,32	8,08	8,08
8	18,92	18,92	19,50	21,91	17,13	19,21
9	32,04	32,14	33,28	33,58	14,04	14,21
10	173,55	173,55	173,22	173,22	-	-

Tabelle 2.10: Vergleich der $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR Daten [ppm] von Z-BOX C (**33**), Z-BOX D (**46**) und Dihydro-Z-BOX A (**41**) mit denen der jeweiligen E-Isomere (100,61 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 297 K).

Auf Grundlage des durch K. R. KRANC *et al.* beschriebenen Verlusts der vasoaktiven Wirkung belichteter Mischungen aus BOX A, BOX B sowie MVM und den darauf folgenden Erkenntnissen zur photoinduzierten *Z/E*-Isomerisierung von Z-BOX A kann ein bedeutender Einfluss der Konfiguration der exocyclischen Doppelbindung auf die Vermittlung einer biologischen Aktivität postuliert werden, welcher sich auch auf die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Verbindungen übertragen lässt.^[57,58,98] Die gezeigten NMR-spektroskopischen Untersuchungen sprechen für eine photoinduzierte Bildung *E*-konfigurierter Formen von BOX C, BOX D und Dihydro-BOX A aus den entspre-

chenden *Z*-Isomeren unter natürlichen Bedingungen durch eine Bestrahlung der gelösten Verbindungen mit Sonnenlicht. In Übereinstimmung mit quantenchemischen Rechnungen zur Stabilisierung der *Z/E*-Isomere von BOX A überwiegt bei den bestimmten Gleichgewichtsverhältnissen der Anteil des jeweiligen *Z*-Isomers in Lösung.^[98] Bei den ¹⁹F-markierten kongeneren Verbindungen **50** und **54** wird die *Z*-Konfiguration durch den erhöhten sterischen Anspruch der Substituenten zusätzlich begünstigt, unter vergleichbaren Bedingungen konnte eine Bildung möglicher *E*-Isomere lediglich in Spuren beobachtet werden. Im Hinblick auf die Applikation und NMR-spektroskopische Verfolgung isomerenreiner Verbindungen stellt die verringerte Neigung zur Photoisomerisierung bei diesen Kongeneren jedoch einen präparativen Vorteil dar.

Neben weiterführender Untersuchung der bislang unbekannten biologischen Aktivitäten des Hämaabbauprodukts *Z*-BOX C, der regioisomeren Form *Z*-BOX D und des aus Chlorophyllabbauprozessen resultierenden Dihydro-*Z*-BOX A werden auf Grundlage der beschriebenen Ergebnisse auch vergleichende Studien mit den jeweiligen *E*-Isomeren nahegelegt. Aufgeklärt werden muss in diesem Kontext zudem, inwiefern die Verbindungen unter physiologischen Bedingungen in äußeren (lichtdurchlässigen) Gewebeschichten photoinduzierten Isomerisierungsprozessen unterliegen können und ob sich eine gezielte *in vivo* Photoisomerisierung zu den jeweiligen *E*-Isomeren eignet, um bekannten pathologischen Effekten der *Z*-konfigurierten Verbindungen vorzubeugen.

3 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Synthese und Charakterisierung monopyrrolischer Produkte des oxidativen Hämabbaus sowie ausgewählter strukturverwandter Verbindungen. Die Erforschung des Einflusses unterschiedlicher Substituenten auf die strukturellen Gegebenheiten des gemeinsamen Grundgerüsts stellt ein zentrales Anliegen dar.

Im Hinblick auf die bekannte biologische Aktivität der aus dem oxidativen Zerfall von Bilirubin resultierenden Vertreter *Z*-BOX A (**12**) und *Z*-BOX B (**13**) wurden neuartige totalsynthetische Zugangsmöglichkeiten für weitere monopyrrolische Hämabbauprodukte angestrebt, um diese anschließend in ausreichenden Mengen und isomerenreiner Form für Untersuchungen einer pathologischen Wirkung zur Verfügung stellen zu können. Bereits beschriebene Totalsynthesen von *Z*-BOX A und *Z*-BOX B, welche ausgehend von 3-Brom-4-methylfuran-2,5-dion (**1**) die Darstellung beider Verbindungen mit Gesamtausbeuten von 13% für *Z*-BOX A und 2% für *Z*-BOX B ermöglichen sollten weiterentwickelt oder durch effizientere Varianten ersetzt werden.

Eine alternative Möglichkeit für die gezielte Synthese von *Z*-BOX B, welche die Darstellung der Verbindung mit einer deutlich höheren Gesamtausbeute erlaubt, wurde im Rahmen der Arbeit ausgehend von Methyl-(*Z*)-2-(4-hydroxy-3-methyl-5-oxofuran-2(5*H*)-yliden)ethanoat (**15**) entwickelt. Dabei erwies sich das zunächst untersuchte, durch Umsetzung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid synthetisierte Methyl-(*Z*)-2-(3-methyl-5-oxo-4-(((trifluormethyl)sulfonyl)oxy)furan-2(5*H*)-yliden)ethanoat (**16**) aufgrund der festgestellten Labilität unter den nötigen Reaktionsbedingungen für eine Funktionalisierung durch SUZUKI-MIYAUURA-Kupplungsreaktionen mit Kaliumvinyltrifluoroborat als problematisch. Eine deutlich erhöhte Stabilität konnte durch die Verwendung von Tosylat als geeignete Abgangsgruppe für Kreuzkupplungsreaktionen sowie nachfolgende Ringtransformation zu Methyl-(*Z*)-2-(3-methyl-5-oxo-4-(tosyloxy)-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-yliden)ethanoat (**27**) gemäß Abbildung 3.1 erreicht werden. Die Umsetzung des Tosyloxyalky-

lidenbutenolids **15** zu **27** verläuft über das intermediär gebildete Methyl-2-(2-hydroxy-3-methyl-5-oxo-4-(tosyloxy)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-yl)ethanoat (**26**), welches unter Dehydratisierung mit hoher Ausbeute in das *Z*-konfigurierte Tosyloxyalkylidenpyrrolon **27** überführt werden kann. Die Isolierung und Charakterisierung von **26** gelang durch Verringerung der Reaktionszeit sowie -temperatur einer entsprechenden Umsetzung von **17**.

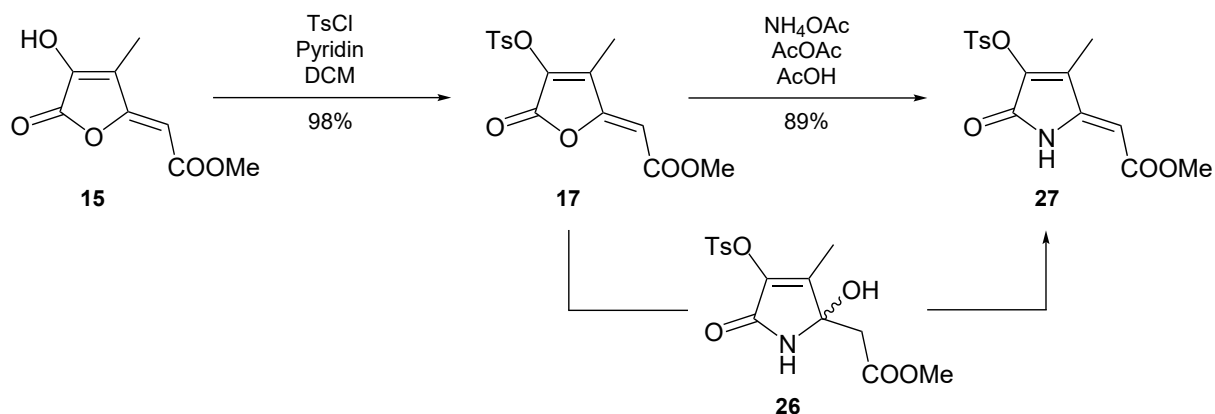


Abbildung 3.1: Synthese von **27** über zwei Stufen mit Darstellung des isolierten Zwischenprodukts **26**.

Ausgehend von **27** erfolgte die Funktionalisierung durch Kreuzkupplung mit Kaliumvinyltrifluoroborat unter Verwendung von 2-Dicyclohexylphosphan-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (XPhos) als elektronenreicher sowie sterisch anspruchsvoller monodentater Ligand des *in situ* gebildeten Pd-Komplexes und lieferte das Kupplungsprodukt **7** mit moderater Ausbeute. Als Schlüsselverbindung für die Synthese von *Z*-BOX B kann **7** gemäß Abbildung 3.2 durch nachfolgende Transformation des Methylesters zum Carbonsäureamid über literaturbekannte Vorschriften mit hohen Ausbeuten in die entsprechende Zielverbindung überführt werden.

Über die SUZUKI-MIYaura-Kupplung von **27** mit Kalium-3-trifluoroboratopropionat-*tert*-butylester (**28**) konnte zudem *Z*-BOX C (**33**) erstmals totalsynthetisch zugänglich gemacht werden.

Entsprechend der in Abbildung 3.2 gezeigten Syntheseroute gelang die Darstellung des Kupplungsprodukts **29** mit hoher Ausbeute, welches anschließend über die selektive alkalische Hydrolyse des Methylesters sowie eine zur Synthese von *Z*-BOX B analoge zweistu-

fige Transformation in das Carbonsäureamid **32** überführt wurde. Durch LEWIS-Säurevermittelte Hydrolyse der *tert*-Butylesterfunktion erfolgte im letzten Schritt die Umsetzung zu Z-BOX C, welches ausgehend von **15** gemäß der entwickelten Syntheseroute mit einer Gesamtausbeute von 20% über sieben Stufen zugänglich ist.

Anhand röntgenstrukturanalytischer Untersuchung der kristallinen Verbindung **33** wurde eine ausgeprägte Aggregation von Z-BOX C über intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen festgestellt. Im Gegensatz zur bekannten kettenartigen Aggregation in Kristallen von Z-BOX A und Z-BOX B erfolgt bei Z-BOX C eine zusätzliche Quervernetzung der Moleküle über den Propionsäurerest. Die Amidgruppe trägt als Wasserstoffbrückendonator sowie -akzeptorfunktion durch mehrfache Interaktionen mit benachbarten Molekülen zur Bildung eines ausgedehnten Wasserstoffbrückennetzwerks bei.

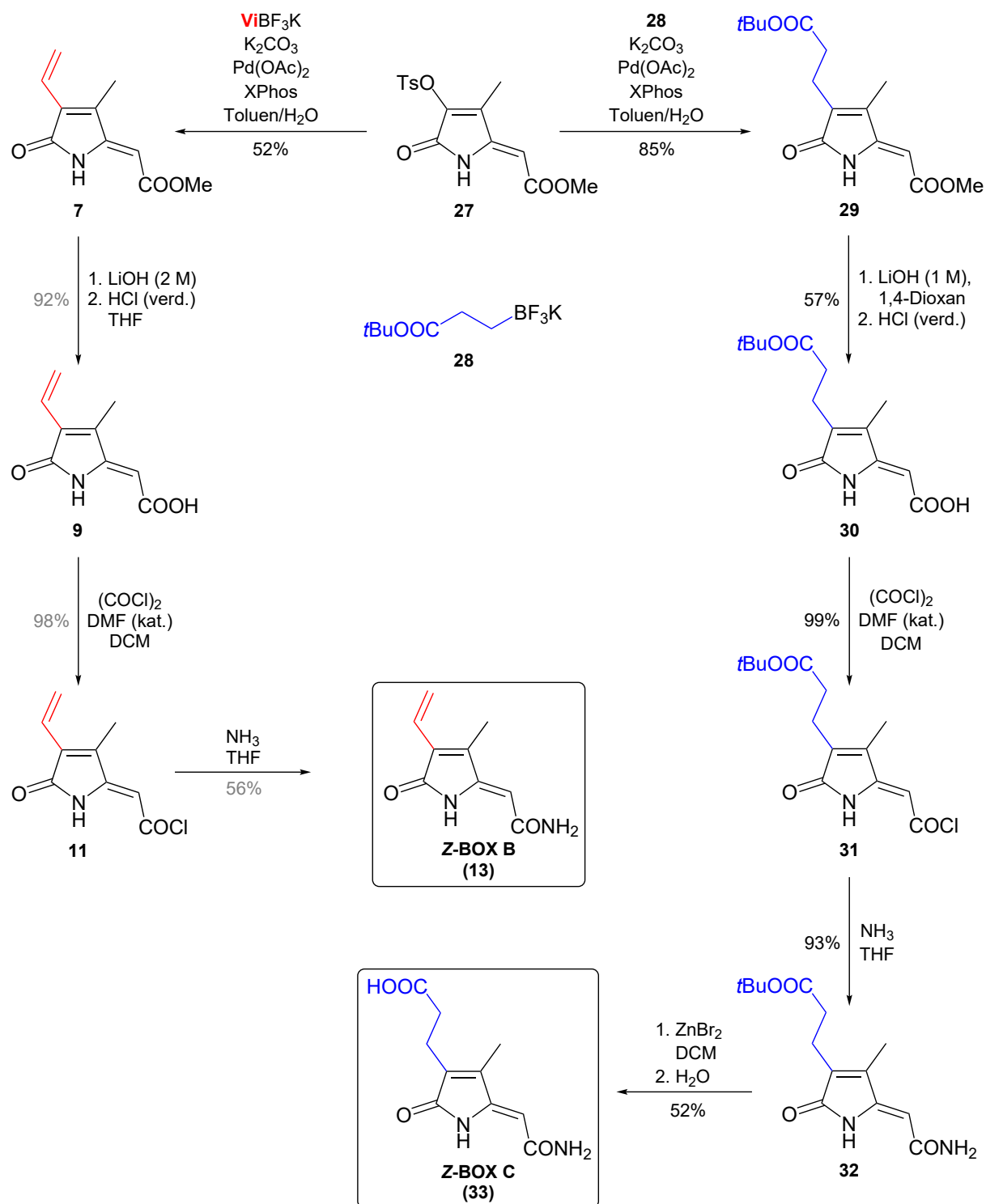


Abbildung 3.2: Reaktionsschema der entwickelten Synthesekaskaden für Z-BOX B (13) und Z-BOX C (33) über die Funktionalisierung von 27 durch SUZUKI-MIYAUURA-Reaktionen mit RBF_3K ($\text{R} = \text{Vi}$, $(\text{CH}_2)_2\text{COOtBu}$). Literaturausbeuten bereits bekannter Reaktionsschritte sind grau dargestellt.

Ausgehend von den zuvor entwickelten Synthesestrategien konnten neuartige Zugangsmöglichkeiten für die monopyrrolischen Hämabbauprodukte 3-Methyl-4-vinylmaleimid (MVM, **35**) sowie Hämatinsäure (**37**) etabliert werden.

Als gemeinsame Ausgangsverbindung dient 3-Brom-4-methylfuran-2,5-dion (**1**), welches gemäß Abbildung 3.3 durch Ringtransformation mit moderater Ausbeute in 3-Brom-4-methyl-1*H*-pyrrol-2,5-dion (**34**) überführt werden kann. Anschließende Funktionalisierung von **34** durch SUZUKI-MIYAUURA-Kupplung mit Kaliumvinyltrifluorborat oder Kalium-3-trifluorboratopropionat-*tert*-butylester erlaubt die Darstellung von MVM sowie Hämatinsäure über insgesamt zwei beziehungsweise drei Synthesestufen.

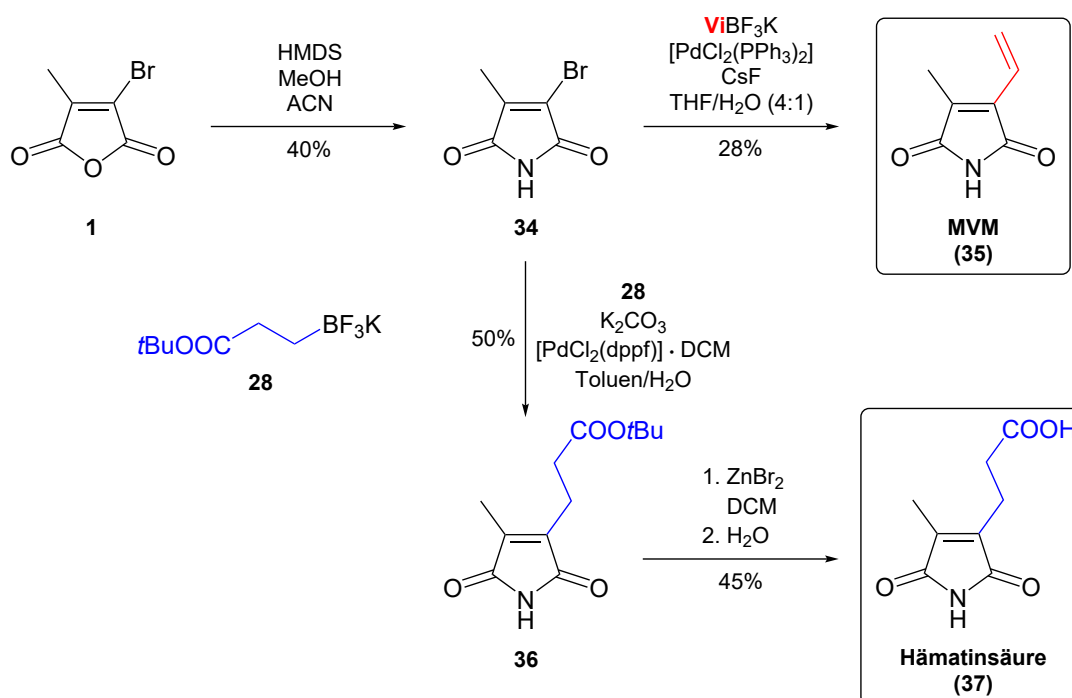


Abbildung 3.3: Reaktionsschema der ausgehend von 3-Brom-4-methylfuran-2,5-dion (**1**) entwickelten Syntheserouten für 3-Methyl-4-vinylmaleimid (MVM, **35**) und Hämatinsäure (**37**).

Die bekannte Neigung von MVM zur Polymerisation wurde anhand der in [D₆]DMSO gelösten synthetisierten Verbindung NMR-spektroskopisch untersucht.

Unter der gewählten Konzentration von 4,5 mmol/L erwies sich MVM bei Raumtemperatur und Lichteinstrahlung über einen Zeitraum von 2 Wochen als weitestgehend stabil, im gesamten Beobachtungszeitraum von 14 Wochen konnte hingegen eine zunehmende

Umsetzung von MVM zu höhermolekularen Produkten erkannt werden. Im Hinblick auf zukünftige Untersuchungen der Reaktivität oder biologischen Aktivität von MVM wurde anhand der Ergebnisse die Beständigkeit der monomeren Verbindung in gelöster Form unter ausgewählten Bedingungen gezeigt.

Ausgehend von Methyl (*Z*)-2-(3-bromo-4-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-yliden)-ethanoat (**4**) erfolgte die Synthese ausgewählter kongenerer Verbindungen von *Z*-BOX A. Eine Funktionalisierung von **4** zu den in Abbildung 3.4 dargestellten Kupplungsprodukten gelang unter den Reaktionsbedingungen **A** oder **B** mit hohen Ausbeuten.

Über **38** erfolgte die Synthese von Dihydro-*Z*-BOX A (**41**) mit einer Gesamtausbeute von 64%. Die Verbindung bietet sich als Derivat von *Z*-BOX A mit einer formal reduzierten Vinylgruppe für vergleichende Untersuchungen der biologischen Aktivität im Hinblick auf eine mögliche Wirkungsvermittlung von *Z*-BOX A über bereits zuvor postulierte Additionsreaktionen an dieser funktionellen Gruppe an. In Kooperation mit dem MAX-PLANCK-Institut für chemische Ökologie sowie M. RITTER *et al.* konnte Dihydro-*Z*-BOX A anhand des synthetischen Standards zudem als neuartiges monopyrrolisches Abbauprodukt von Chlorophyll *a* bestätigt und in Ausscheidungen herbivorer Larven der Mottenspezies *S. littoralis* nachgewiesen werden.

Die Synthese von *Z*-BOX D (**46**) erfolgte über fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 30%. Die Verbindung stellt als Regioisomer von *Z*-BOX C ein hypothetisches, bislang unbestätigtes Abbauprodukt des Häms dar. Als synthetischer Standard kann sie einer zukünftigen Aufklärung der postulierten Bildung aus tetra- oder tripyrrolischen Vorläufern sowie Studien der Struktur-/Wirkungsbeziehung durch einen Vergleich der biologischen Aktivität mit der des Regioisomers *Z*-BOX C dienen. Durch röntgenstrukturanalytische Untersuchung von Kristallen konnte analog zu *Z*-BOX C die Bildung eines ausgeprägten Wasserstoffbrückennetzwerks im Festkörper von *Z*-BOX D festgestellt werden, wobei die Aggregation jedoch unter Verkettung der Moleküle zu einzelnen Schichten erfolgt und sich damit in ihrer Anordnung von der bei *Z*-BOX C festgestellten Vernetzung unterscheidet. Die ermittelten strukturellen Parameter beider regioisomerer Formen werden durch die jeweilige Position des Propionsäurerests lediglich geringfügig beeinflusst.

Die Synthese 4-(trifluoromethyl)phenyl- sowie 3,5-bis(trifluoromethyl)phenylsubstituierter kongenerer Verbindungen gelang über vier Stufen mit Gesamtausbeuten von 56% für **50** und 51% für **54**. Aufgrund der mit bekannten Z-BOXes gemeinsamen Grundstruktur stellen beide Verbindungen denkbare Modellsysteme für eine Visualisierung der Distribution im Gewebe durch etablierte ^{19}F -NMR-spektroskopische Verfahren dar, auf deren Grundlage wiederum Annahmen über die Pharmakokinetik strukturverwandter Hämabbauprodukte formuliert werden können.

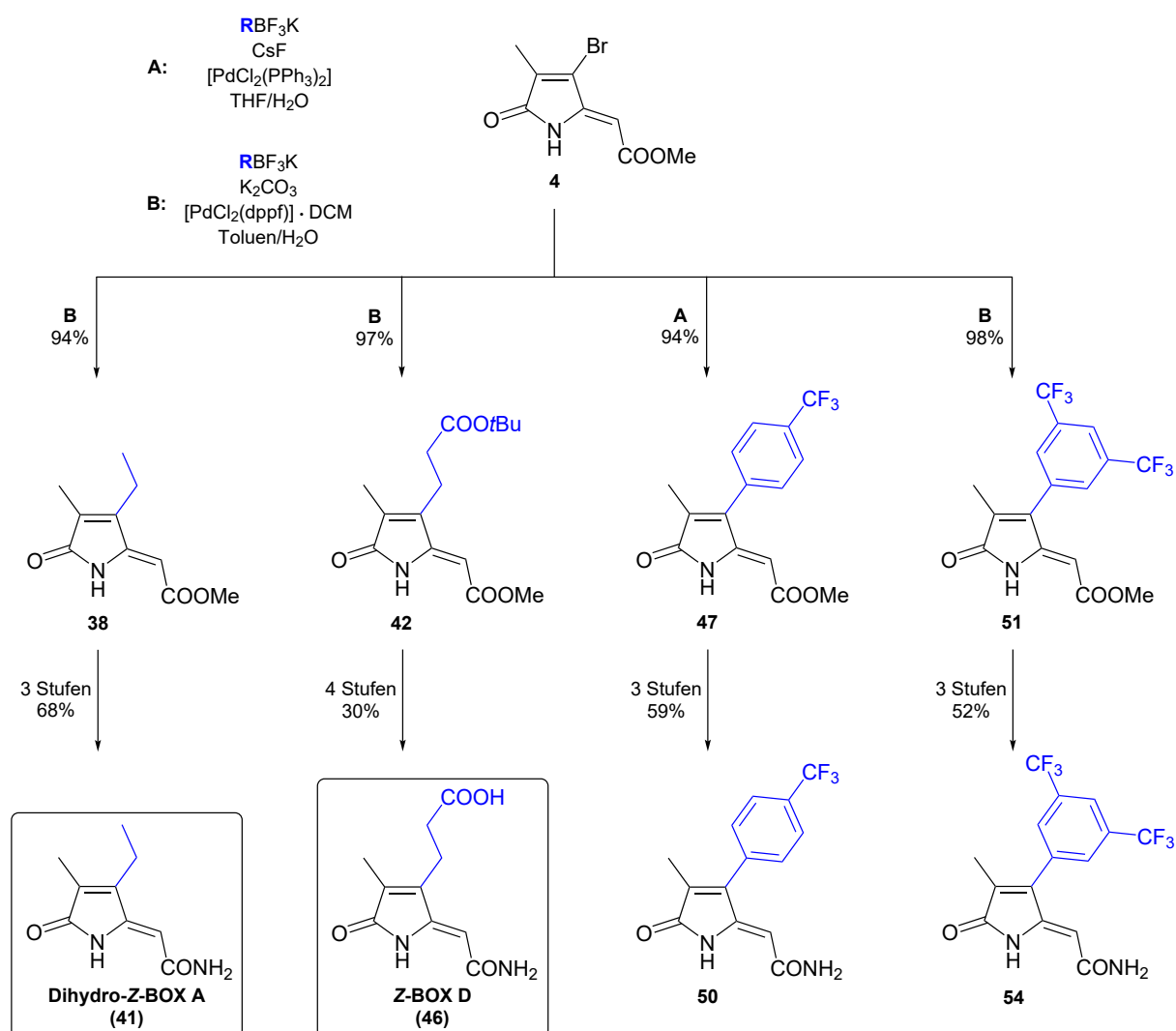


Abbildung 3.4: Verkürztes Reaktionsschema der entwickelten Synthesen von Dihydro-Z-BOX A (**41**), Z-BOX D (**46**), **50** und **54** über die Funktionalisierung von **4** durch SUZUKI-MIYURA-Reaktionen mit geeigneten Kaliumorganotrifluoroboraten.

Durch den Vergleich der Bindungslängen und -winkel von *Z*-BOX C, *Z*-BOX D, Dihydro-*Z*-BOX A, **50** und **54** sowohl untereinander als auch mit bekannten Strukturdaten von *Z*-BOX A und *Z*-BOX B wurde ein äußerst geringer Einfluss der jeweiligen Substituenten auf die heterocyclische Grundstruktur festgestellt. Eine ausgeprägte Ladungsdelokalisierung über das konjugierte π -System der Alkylidenpyrrolon-Struktureinheit kann analog zu *Z*-BOX A/B auch bei den im Rahmen der Arbeit synthetisierten Verbindungen ausgeschlossen werden. Die ermittelten geringen substituentenspezifischen Änderungen der Bindungsparameter des gemeinsamen Strukturmotivs sprechen für die Möglichkeit einer gezielten Funktionalisierung an den entsprechenden Positionen unter Erhalt einer vergleichbaren Reaktivität der Grundstruktur von BOXes.

Auf Grundlage der bereits beschriebenen *Z/E*-Photoisomerisierung von *Z*-BOX A sowie eines postulierten Einflusses der Konfiguration auf die Vasoaktivität der Verbindung erfolgten NMR-spektroskopische Untersuchungen Sonnenlicht ausgesetzter Proben von ausgewählten, im Rahmen der Arbeit synthetisierten Verbindungen. Entsprechend der in Abbildung 3.5 dargestellten photoinduzierten Konfigurationsänderung der exocyclischen Doppelbindung von BOX C, BOX D und Dihydro-BOX A wurden nach Bestrahlung mit Sonnenlicht Gemische aus den jeweiligen *Z*- sowie *E*-Isomeren erhalten.

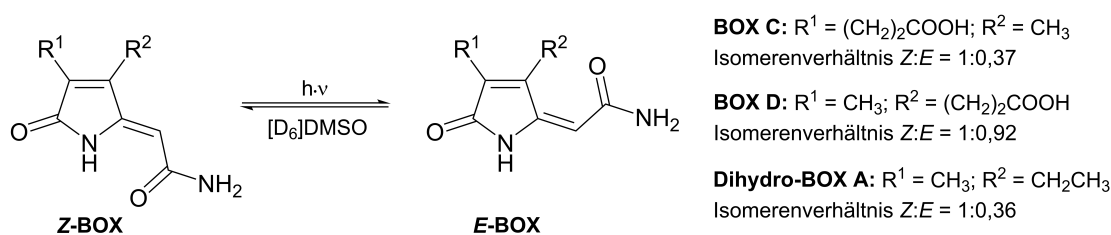


Abbildung 3.5: Schematische Darstellung der untersuchten *Z/E*-Photoisomerisierung Sonnenlicht ausgesetzter Proben von *Z*-BOX C (**33**), *Z*-BOX D (**46**) und Dihydro-*Z*-BOX A (**41**) in $[D_6]DMSO$ mit den ermittelten Verhältnissen der Isomere.

Die Anhand von 1H -NMR-Daten ermittelten Gleichgewichtsverhältnisse der Isomerenpaare zeigen mit Ausnahme von BOX D einen deutlich erhöhten Anteil des aufgrund einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung thermodynamisch begünstigten *Z*-Isomers. Bei den Verbindungen **50** und **54** wird die *Z*-Konfiguration aufgrund des hohen steri-

schen Anspruchs der Substituenten an R² zusätzlich begünstigt, die photoinduzierte Bildung möglicher *E*-konfigurierter Formen wurde im Rahmen der NMR-Experimente mit Sonnenlicht ausgesetzten Proben lediglich in Spuren beobachtet.

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit entwickelten neuartigen Zugangsmöglichkeiten für bekannte monopyrrolische Hämabbauprodukte sind neben der bereits literaturbekannten Synthese von *Z*-BOX A in Abbildung 3.6 schematisch dargestellt.

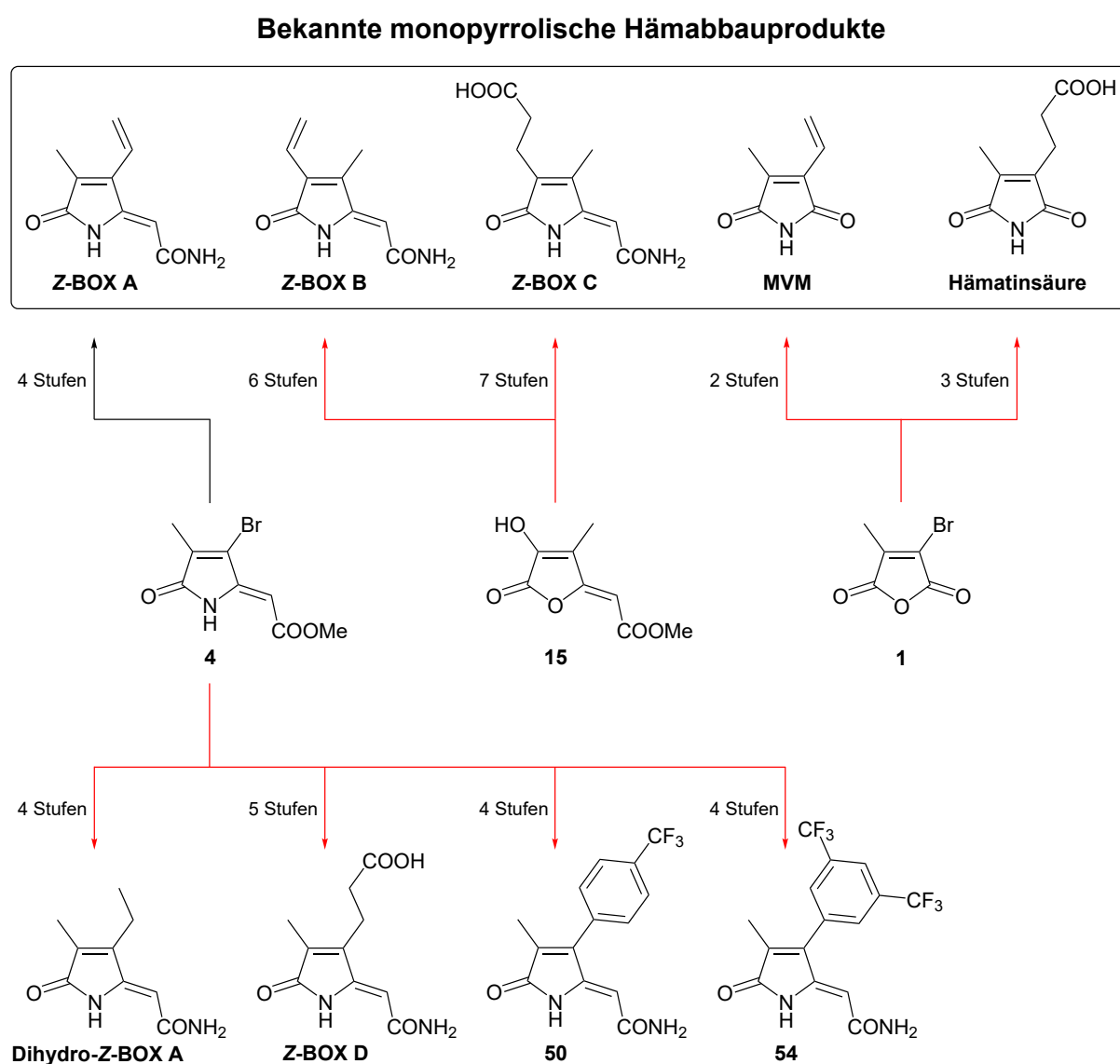


Abbildung 3.6: Übersicht der entwickelten neuartigen Zugangsmöglichkeiten für bekannte monopyrrolische Produkte des oxidativen Hämabbaus sowie ausgewählte strukturverwandte Verbindungen (rot) neben der literaturbekannten Synthese von *Z*-BOX A (schwarz).

Durch die über **15** führenden Totalsynthesen von Z-BOX B und Z-BOX C sowie der von **1** ausgehenden Synthesen von MVM und Hämatinsäure konnten die Möglichkeiten eines synthetischen Zugangs zu potenziell biologisch aktiven Abbauprodukten des Häms maßgeblich erweitert werden. Ausgehend von **4** gelang die Synthese und vollständige Charakterisierung von Z-BOX D, einem postulierten weiteren Produkt des oxidativen Zerfalls von Häm *b* sowie die Darstellung von Dihydro-Z-BOX A, welches im Hinblick auf Studien der Struktur-/Wirkungsbeziehung des bekannten Vasokonstriktors Z-BOX A zur Verfügung gestellt werden konnte. Durch geeignete Funktionalisierung erfolgte die analoge Synthese ¹⁹F-markierter Kongenere, als mögliche Modellverbindungen für *in vivo* Visualisierungen über NMR-basierte Methoden.

Durch den Nachweis von Dihydro-Z-BOX A als Produkt des oxidativen Abbaus von Chlorophyll *a* wurden bereits ähnliche Abbaumechanismen eines dem Häm verwandten makrocyclischen Tetrapyrrols nahegelegt. Sollten sich die unter oxidativen Bedingungen stattfindenden, zu monopyrrolischen Produkten des BOX-Strukturtyps führenden Abbauprozesse auf weitere Porphyrinsysteme oder verwandte Makrocyclen in der Natur übertragen lassen, stellen die erarbeiteten Synthesestrategien eine geeignete Grundlage für die zukünftige Darstellung und Erforschung resultierender strukturverwandter Naturstoffe dar.

4 Experimenteller Teil

4.1 Allgemeine Bemerkungen

Die beschriebenen Synthesen erfolgten falls nötig mittels Standard-SCHLENK-Technik unter Stickstoffatmosphäre in zuvor absolutierten Lösungsmitteln. Toluol, Tetrahydrofuran (THF) und 1,4-Dioxan wurden über KOH vorgetrocknet, durch Refluxieren über Natrium/Benzophenon absolutiert und unter Stickstoffatmosphäre destilliert. $[D_8]$ THF wurde über Natrium getrocknet, mit Stickstoff gesättigt und destilliert. Dichlormethan (DCM) und Acetonitril (ACN) wurden unter Stickstoffatmosphäre über CaH_2 absolutiert und destilliert. Pyridin und *N,N*-Dimethylformamid (DMF) wurden über CaH_2 getrocknet, filtriert und unter Stickstoffatmosphäre destilliert. Deionisiertes Wasser wurde unter Rückfluss erhitzt und durch kontinuierliche Gaseinleitung mit Stickstoff gesättigt.

Alle verwendeten Chemikalien wurden sofern nicht anders angegeben von kommerziellen Anbietern (*abcr*, *Acros Organics*, *Alfa Aesar*, *Fluka*, *Merck*, *Roth*, *Sigma-Aldrich* oder *TCI*) erworben und ohne weitere Aufreinigung verwendet. Die Synthese von Methyl (*Z*)-2-(3-bromo-4-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-yliden)ethanoat (**4**)^[98], Methyl (*Z*)-2-(4-hydroxy-3-methyl-5-oxofuran-2(5*H*)-yliden)ethanoat (**15**)^[108], 3-Brom-4-methylfuran-2,5-dion (**1**)^[214] und Kalium 3-trifluoroboratopropionat-*tert*-butylester (**28**)^[158] erfolgte analog zu entsprechenden Literaturvorschriften. Dünnschichtchromatographie (DC) zur Kontrolle des Reaktionsverlaufs oder chromatographischer Trennungen wurde auf *Macherey-Nagel* Polygram SIL G/UV₂₅₄ 0,2 mm Kieselgelplatten durchgeführt und mit einer *Benda* NU-6 KL UV-Lampe (254 nm) ausgewertet. Für Säulenchromatographien wurde *Roth* Kieselgel 60 (Korngröße 0,04-0,063 mm) verwendet.

NMR-Spektren wurden an den Geräten *Bruker* Avance I (400 MHz) oder Avance III (400 MHz, 600 MHz) aufgenommen. Chemische Verschiebungen (δ) sind in *parts per million* (ppm) angegeben und die Referenzierung der 1H - sowie $^{13}C\{^1H\}$ -NMR Spektren erfolgte über das (Restprotonen-)Signal des Lösungsmittels $CDCl_3$ (1H : $\delta = 7,26$; ^{13}C :

$\delta = 77,16$), $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ (^1H : $\delta = 2,50$; ^{13}C : $\delta = 39,52$), $[\text{D}_8]\text{THF}$ (^1H : $\delta = 1,72, 3,57$; ^{13}C : $\delta = 25,31, 67,39$), CD_2Cl_2 (^1H : $\delta = 5,32$), $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ (^1H : $\delta = 2,05$) oder D_2O (^1H : $\delta = 4,79$) relativ zu Tetramethylsilan ($\delta = 0$).^[215] Als Referenzverbindung für ^{19}F -NMR Messungen wurde CFCl_3 verwendet. Multiplizitäten sind als Singulett (s), Dublett (d), Triplett (t), Quartett (q) oder Multiplett (m), die Beträge der zugehörigen Kopplungskonstanten $^nJ_{\text{A,E}}$ (Kopplung zwischen Kern A und E über n Bindungen) in Hz angegeben. Zugeordnet wurden die Signale auf Grundlage von ^1H , ^1H -COSY, ^1H , ^{13}C -HSQC und ^1H , ^{13}C -HMBC Experimenten. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte an einem *Bruker* ALPHA Platinum-ATR FT-IR-Spektrometer. Wellenzahlen ($\tilde{\nu}$) wurden im Bereich von $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ gemessen und die Intensitäten in stark (s, engl. *strong*, $\text{Transmission} \leq 60\%$), mittel (m, engl. *medium*, $60\% < \text{Transmission} \leq 90\%$) und schwach (w, engl. *weak*, $\text{Transmission} > 90\%$) eingeteilt. Zur Aufnahme der Massenspektren diente ein *Finnigan* SSQ 710 oder ein *ThermoFinnigan* MAT 95 XL Spektrometer. Der Molpeak (M) sowie Signale ausgewählter Fragmentationen mit Vorschlägen zur Fragmentierung sind in m/z (Verhältnis Masse zu Ladung) angegeben und die relativen Intensitäten auf den jeweiligen Basispeak (100%) bezogen. Elementaranalysen wurden mit dem Gerät *Leco* CHNS-932 durchgeführt.

Für Einkristallröntgenstrukturanalysen wurde ein Nonius Kappa CCD-Diffraktometer mit $\text{Mo-K}\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 0,71073\text{ \AA}$) und Graphitrohr-Monochromator verwendet. LORENTZ- und Polarisierungseffekte wurden korrigiert und Absorptionseffekte auf semiempirischer Basis durch multiple-scan-Methoden berücksichtigt.^[216–218] Die Lösung der Struktur erfolgte über direkte Methoden (SHELXS) und Differenzfouriersynthese.^[219] Das vorläufige Strukturmodell wurde im Vollmatrix-LSQ-Verfahren gegen F_o^2 verfeinert (SHELXL-97).^[220] Für die Darstellung der Molekülstrukturen wurden die Programme Mercury 4.1.3 (*Cambridge Crystallographic Data Centre*, CCDC) und XP^[221] (*Siemens Analytical X-Ray Instruments Inc.*) verwendet.

4.2 Synthesedurchführung und Analytik

4.2.1 Allgemeine Vorschrift des anhand von **16** untersuchten

Triflat-Iodid-Austauschs

Die Versuche erfolgten analog zu einer entsprechenden Literaturvorschrift für Aryl- und Vinylbromide.^[134] Eine Suspension von **16** (50-250 mg; 0,16-0,79 mmol), NaI (2 Äq.), CuI (5-10 mol%) und Diamin (**L1-L4**, 10-20 mol%) in abs. 1,4-Dioxan (1,6-3,2 mL/mmol) wurde für 24-96 h unter Stickstoffatmosphäre auf 110 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (5 mL) hinzugegeben, mit Dichlormethan (3 × 10 mL) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der erhaltene Rückstand in Ethylacetat/*n*-Heptan (2:1, v/v) aufgenommen und durch eine mit Kieselgel belegte Fritte filtriert.

4.2.2 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Ethansäuren **39**, **48**, **52**

Die Synthese erfolgte analog zu entsprechenden Literaturvorschriften.^[98,99] Eine Lösung des Methylesters (**38**, **47**, **51**) in THF (3,9-4,7 mL/mmol) wurde bei 0 °C mit LiOH-Lösung (2 M; 3 Äq.) versetzt und für 25-27 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von verd. HCl-Lösung bei 0 °C bis zum Erreichen von pH 2 wurde Ethylacetat (20 mL) zugegeben, separiert und die verbliebene wässrige Phase mit Ethylacetat (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Lösungen wurden mit ges. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Feststoff konnte nach Kontrolle der Reinheit mittels NMR-Spektroskopie ohne zusätzliche Aufarbeitung für weitere Umsetzungen verwendet werden.

4.2.3 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Ethanoylchloride 40, 49, 53

Die Synthese erfolgte analog zu entsprechenden Literaturvorschriften.^[98,99] Einer Lösung der Ethansäure (**39**, **48**, **52**) in abs. DCM (6,2-9,5 mL/mmol) wurden bei Raumtemperatur abs. DMF (1 Tropfen) und Oxalylchlorid (1,3 Äq.) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h unter leichtem Stickstoffstrom gerührt, das Lösungsmittel nach beendeter Gasentwicklung im Vakuum entfernt und der feste Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung für den folgenden Syntheseschritt verwendet.

4.2.4 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Ethanamide 32, 41, 45, 50, 54

Die Synthese erfolgte nach geringfügig modifizierten Literaturvorschriften.^[98,99] Durch eine Lösung des Ethanoylchlorids (**31**, **40**, **44**, **49**, **53**) in abs. THF (25 mL) wurde über ein Gaseinleitungsrohr bei 0 °C Ammoniak geleitet. Nach 0,5 h wurde das Eisbad entfernt und unter zunehmender Trübung der Reaktionslösung für weitere 0,5-1 h Ammoniak durchgeleitet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der verbliebene Feststoff gemäß der einzelnen Vorschriften für die Verbindungen aufgearbeitet.

4.2.5 Allgemeine Vorschriften zur untersuchten Hydrofluorierung von 6

Methode A:

Die Versuche erfolgten analog zu entsprechenden Literaturvorschriften.^[206] Zu einer Lösung von Eisen(III)oxalat Hexahydrat (136 mg; 0,28 mmol) in Wasser (5,6 mL) und Acetonitril (2,8 mL) wurde bei 0 °C Selectfluor (99 mg; 0,28 mmol) und eine Lösung von **6** (27 mg; 0,14 mmol) in Acetonitril (2,8 mL) gegeben. Nach Zugabe von NaBH₄ (17 mg; 0,45 mmol) bei 0 °C wurde für 2 min gerührt und weiteres NaBH₄ (17 mg) zugegeben.

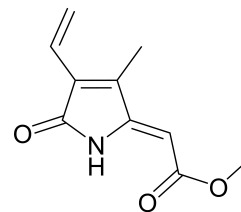
Die Reaktion wurde für 30 min gerührt und durch Zugabe von konz. Ammoniaklösung (4 mL) beendet. Anschließend wurde mit 10% Methanol in DCM extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Ethylacetat/*n*-Heptan; 1:1, v/v).

Methode B:

Die Versuche erfolgten analog zu entsprechenden Literaturvorschriften.^[207] Zu einer Lösung von **6** (39 mg; 0,20 mmol) in abs. Acetonitril (8 mL) wurde bei 0 °C Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (23 mg; 0,02 mmol), Selectfluor (213 mg; 0,60 mmol) und Ph_3SiH (78 mg; 0,30 mmol) gegeben. Das Gemisch wurde für 2 h bei 0 °C gerührt und nach Zugabe von Wasser (4 mL) mit DCM (3×6 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Aufreinigung des erhaltenen Rohprodukts erfolgte durch Säulenchromatographie (Ethylacetat/*n*-Heptan; 1:1, v/v).

4.2.6 Synthese von Methyl (Z)-2-(3-methyl-5-oxo-4-vinyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-yliden)ethanoat (7)

Eine Lösung von **27** (150 mg; 0,44 mmol), Kaliumvinyltrifluoroborat (72 mg; 0,54 mmol), Palladium(II)-acetat (7 mg; 0,03 mmol; 7 mol%), XPhos (30 mg; 0,06 mmol; 14 mol%) und K₂CO₃ (184 mg; 1,33 mmol) in abs. Toluol und entgastem Wasser (6 mL; 4:1, v/v) wurde bei 85 °C unter Stickstoffatmosphäre für 20 h kräftig gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Ethylacetat (30 mL) zugegeben und die erhaltene Lösung mit Wasser (2 × 15 mL) sowie ges. NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen. Die gesammelten wässrigen Phasen wurden einmal mit Ethylacetat extrahiert (15 mL) und die vereinten organischen Lösungen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Ethylacetat/*n*-Heptan; 1:1, v/v).



Ausbeute: 45 mg (0,23 mmol; 52%), gelber kristalliner Feststoff.

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturangaben für **7** überein.^[99]

¹H-NMR (400,13 MHz, [D₆]DMSO, 297 K): δ = 9,83 (s, br, 1H, NH), 6,63 (dd, ³J_{H,H}(*cis*) = 11,6 Hz, ³J_{H,H}(*trans*) = 17,6 Hz, 1H, CH=CH₂), 6,30 (dd, ³J_{H,H}(*trans*) = 17,6 Hz, ²J_{H,H} = 2,1 Hz, 1H, CH=CH₂), 5,56 (dd, ³J_{H,H}(*cis*) = 11,2 Hz, ²J_{H,H} = 2,2 Hz, 1H, CH=CH₂), 5,56 (s, 1H, CH), 3,71 (s, 3H, COOCH₃), 2,10 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹H-NMR (400,13 MHz, CDCl₃, 297 K): δ = 9,01 (s, br, 1H, NH), 6,54 (dd, 1H, CH=CH₂), 6,41 (d, 1H, CH=CH₂), 5,60 (d, 1H, CH=CH₂), 5,41 (s, 1H, CH), 3,78 (s, 3H, COOCH₃), 2,08 (s, 3H, CH₃) ppm.

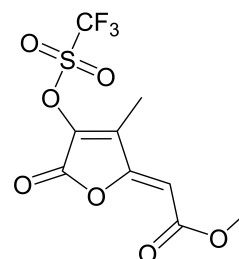
¹³C{¹H}-NMR (100,61 MHz, CDCl₃, 297 K): δ = 170,2 (CONH), 167,7 (COOCH₃), 151,0 (C=CH), 140,2 (C-CH₃), 130,0 (C-CHCH₂), 125,2 (CH=CH₂), 123,6 (CH=CH₂), 94,0 (C=CH), 51,9 (COOCH₃), 9,6 (CH₃) ppm.

MS (DEI): *m/z* (%) = 193 (77) [M]⁺, 161 (100) [M-CH₃OH]⁺, 133 (17) [M-CH₃OH-CO]⁺.

Elementaranalyse [%]: ber. für $C_{10}H_{11}NO_3$ (193,20 g/mol): C 62,17, H 5,74, N 7,25; gef.: C 59,74, H 5,76, N 6,18.

4.2.7 Synthese von Methyl (*Z*)-2-(3-methyl-5-oxo-4-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)furan-2(5*H*)-yliden)ethanoat (**16**)

Zu einer Suspension aus Methyl (*Z*)-2-(4-hydroxy-3-methyl-5-oxofuran-2(5*H*)-yliden)ethanoat (**15**) (1,340 g; 7,28 mmol) in abs. DCM (40 mL) wurde bei -78 °C wasserfreies Pyridin (1,18 mL; 14,55 mmol) getropft. Nach langsamer Zugabe von Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1,47 mL; 8,73 mmol) wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und für 24 h unter Stickstoffatmosphäre gerührt.



Nach Quenchen mit Wasser (20 mL) wurde die organische Phase zunächst mit Wasser (20 mL), dann mit ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Aufnehmen des viskosen braunen Rohproduktes in DCM und Filtration durch eine mit Kieselgel belegte Fritte lieferte **16** als gelbes Öl, welches sich durch Lagerung bei 4 °C verfestigte.

Ausbeute: 1,905 g (6,02 mmol; 83%), blass gelber Feststoff.

Die analytischen Daten von **16** stimmen mit Angaben von J. TRABER überein.^[113]

1H -NMR (400,13 MHz, $CDCl_3$, 297 K): δ = 5,69 (s, 1H, CH), 3,84 (s, 3H, $COOCH_3$), 2,23 (s, 3H, CH_3) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100,61 MHz, $CDCl_3$, 297 K): δ = 162,7 ($COOCH_3$), 159,6 ($C=O$), 153,3 ($C=CH$), 142,5 ($C-OTf$), 136,4 ($C-CH_3$), 118,5 (q, $^1J_{C,F}$ = 321,3 Hz, CF_3), 102,5 ($C=CH$), 52,6 ($COOCH_3$), 9,2 (CH_3) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3083 (w), 2961 (w), 1798 (s), 1720 (s), 1665 (s), 1431 (s), 1392 (m), 1351 (m), 1330 (m), 1272 (m), 1234 (s), 1210 (s), 1196 (s), 1173 (m), 1129 (s), 1107 (s), 1056 (m), 1026 (s), 933 (m), 910 (m), 872 (s), 821 (s), 764 (m), 742 (s), 687 (s), 667 (m), 621 (s), 606 (s), 582 (s), 563 (s), 519 (s), 462 (s), 437 (m) cm^{-1} .

MS (DEI): m/z (%) = 317 (72) $[M+H]^+$, 285 (59) $[M-CH_3O]^+$, 183 (73) $[M-CF_3O_2S]^+$, 152 (17) $[M-CF_3O_2S-CH_3O]^+$, 123 (22) $[M-CF_3O_2S-CH_3OH-CO]^+$, 96 (26) $[M-CF_3O_2S-CH_3O-2CO]^+$, 69 (100) $[CF_3]^+$.

Elementaranalyse [%]: ber. für $C_9H_7F_3O_7S$ (316,20 g/mol): C 34,19, H 2,23, S 10,14; gef.: C 34,73, H 2,37, S 10,21.

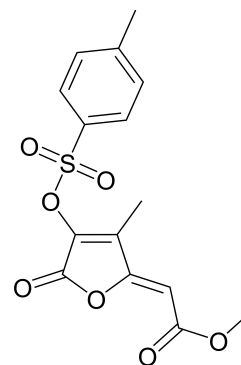
4.2.8 Synthese von Methyl (Z)-2-(3-methyl-5-oxo-4-(tosyloxy)furan-2(5H)-yliden)ethanoat (**17**)

Zu einer Suspension aus Methyl (Z)-2-(4-hydroxy-3-methyl-5-oxofuran-2(5H)-yliden)ethanoat (**15**) (640 mg; 3,48 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (795 mg; 4,17 mmol) in abs. DCM (25 mL) wurde bei 0 °C wasserfreies Pyridin (0,42 mL; 5,21 mmol) getropft. Die klare gelb gefärbte Lösung wurde für 20 h bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Nach Quenchen mit Wasser (10 mL) wurde die organische Phase zunächst mit Wasser (10 mL), dann mit ges. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließendes Aufnehmen des Rohproduktes in DCM und Filtration durch eine mit Kieselgel belegte Fritte lieferte **17** als viskoses Öl. Ausbeute: 1,155 g (3,41 mmol; 98%), blass gelbes viskoses Öl.

Die analytischen Daten von **17** stimmen mit Angaben von J. TRABER überein.^[113]

1H -NMR (400,13 MHz, $CDCl_3$, 297 K): δ = 7,87 (d, $^3J_{H,H}$ = 8,4 Hz, 2H, $2 \times o-CH_{Ts}$), 7,39 (d, $^3J_{H,H}$ = 8,2 Hz, 2H, $2 \times m-CH_{Ts}$), 5,57 (s, 1H, CH), 3,81 (s, 3H, $COOCH_3$), 2,48 (s, 3H, CH_{3-Ts}), 2,16 (s, 3H, CH_3) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100,61 MHz, $CDCl_3$, 297 K): δ = 163,2 ($COOCH_3$), 161,1 ($C=O$), 154,7 ($C=CH$), 146,9 ($C-CH_{3-Ts}$), 142,3 ($C-OTs$), 137,0 ($C-CH_3$), 132,0 (*ipso*- C_{Ts}), 130,3 ($2 \times m-CH_{Ts}$), 128,9 ($2 \times o-CH_{Ts}$), 100,6 ($C=CH$), 52,4 ($COOCH_3$), 22,0 (CH_{3-Ts}), 9,2 (CH_3) ppm.



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3094 (m), 2989 (w), 2944 (m), 1794 (s), 1725 (s), 1670 (m), 1656 (s), 1594 (m), 1491 (m), 1432 (m), 1390 (s), 1350 (s), 1271 (s), 1192 (s), 1173 (s), 1118 (s), 1087 (s), 1026 (s), 936 (m), 913 (m), 853 (m), 823 (m), 802 (s), 781 (s), 740 (s), 705 (s), 695 (s), 680 (s), 660 (s), 615 (s), 582 (s), 557 (s), 543 (s), 492 (s), 462 (m) cm^{-1} .

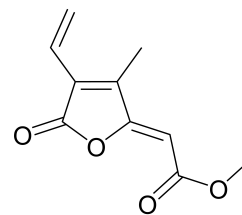
MS (DEI): m/z (%) = 338 (9) $[\text{M}]^+$, 307 (33) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 183 (3) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}]^+$, 155 (100) $[\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}]^+$, 152 (14) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 91 (99) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$.

Elementaranalyse [%]: ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_7\text{S}$ (338,33 g/mol): C 53,25, H 4,17, S 9,48; gef.: C 52,33, H 4,25, S 9,80.

4.2.9 Synthese von Methyl (Z)-2-(3-methyl-5-oxo-4-vinylfuran-2(5H)-yliden)ethanoat (18)

Methode A:

Eine Lösung von **16** (100 mg; 0,32 mmol), Kaliumvinyltrifluoroborat (64 mg; 0,48 mmol), Bis(triphenylphosphan)palladium(II)chlorid (11 mg; 0,02 mmol; 5 mol%) und Caesiumfluorid (144 mg; 0,95 mmol) in einem Gemisch aus abs. THF und entgastem Wasser (10 mL, 4:1, v/v) wurde unter Stickstoffatmosphäre für 4 h auf 70 °C erhitzt und das rote Reaktionsgemisch anschließend für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Diethylether (30 mL) wurde mit Wasser (2×15 mL) sowie ges. NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der verbliebene orangene Feststoff wurde mittels Säulenchromatographie (Ethylacetat/*n*-Heptan; 1:1, v/v) aufgereinigt und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 25 mg (0,13 mmol; 41%), blass gelber kristalliner Feststoff.



Methode B:

Eine Lösung von **17** (530 mg; 1,57 mmol), Kaliumvinyltrifluoroborat (252 mg; 1,88 mmol), Palladium(II)-acetat (35 mg; 0,16 mmol; 10 mol%), XPhos (149 mg; 0,31 mmol; 20 mol%) und CsF (714 mg; 4,70 mmol) in abs. 1,4-Dioxan und entgastem Wasser (25 mL; 4:1, v/v) wurde für 20 h bei 60 °C unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Das rote Reaktionsgemisch

wurde nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit Wasser (50 mL) versetzt und anschließend mit Ethylacetat (3×50 mL) extrahiert. Nach Waschen mit ges. NaCl-Lösung (25 mL) wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (Ethylacetat/*n*-Heptan; 1:1, v/v) des viskosen Rohprodukts wurde **18** als geringfügig verunreinigter Feststoff erhalten.

Ausbeute: 140 mg (0,72 mmol; 46%), blass gelber kristalliner Feststoff.

^1H -NMR (400,13 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 297 K): δ = 6,68 (dd, $^3J_{\text{H,H}}(\text{cis})$ = 11,5 Hz, $^3J_{\text{H,H}}(\text{trans})$ = 17,6 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,28 (dd, $^3J_{\text{H,H}}(\text{trans})$ = 17,6 Hz, $^2J_{\text{H,H}}$ = 1,6 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,87 (s, 1H, CH), 5,69 (dd, $^3J_{\text{H,H}}(\text{cis})$ = 11,5 Hz, $^2J_{\text{H,H}}$ = 1,5 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3,71 (s, 3H, COOCH_3), 2,19 (s, 3H, CH_3) ppm.

^1H -NMR (400,13 MHz, CDCl_3 , 297 K): δ = 6,49 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,71 (dd, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,50 (s, 1H, CH), 3,82 (s, 3H, COOCH_3), 2,14 (s, 3H, CH_3) ppm.

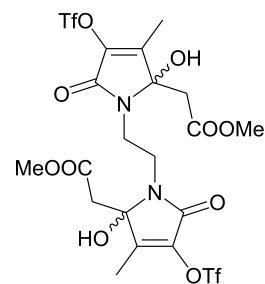
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100,61 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 297 K): δ = 167,0 ($\text{C}=\text{O}$), 163,5 (COOCH_3), 156,8 ($\text{C}=\text{CH}$), 148,2 ($\text{C}-\text{CH}_3$), 125,6 ($\text{C}-\text{CHCH}_2$), 124,7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 123,6 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 98,1 ($\text{C}=\text{CH}$), 51,8 (COOCH_3), 9,6 (CH_3) ppm.

MS (DEI): m/z (%) = 194 (12) $[\text{M}]^+$, 162 (100) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 134 (21) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}-\text{CO}]^+$, 106 (24) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}-2\text{CO}]^+$.

HRMS (EI): $[m/z]$ ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4$: 194,0579; gef.: 194,0574 $[\text{M}]^+$.

4.2.10 Synthese und Charakterisierung von **24**

Die Synthese erfolgte entsprechend der allgemeinen Vorschrift des untersuchten Triflat-Iodid-Austauschs (4.2.1), die Darstellung von **24** gelingt jedoch ebenfalls in Abwesenheit der anorganischen Iodide. Zu einer Lösung von **16** (50 mg; 0,16 mmol) in abs. 1,4-Dioxan (1 mL) wurde NaI (47 mg; 0,31 mmol), CuI (1,5 mg; 0,01 mmol) und 1,2-Diaminoethan (10 μL ; 0,15 mmol) gegeben. Die gelbe Suspension wurde für 24 h bei 110 °C unter Stickstoffatmosphäre gerührt, wobei



sich das Reaktionsgemisch braun verfärbte. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (5 mL) hinzugegeben, mit DCM (3×10 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographische Aufreinigung (Ethylacetat/*n*-Heptan; 1:1, v/v) des viskosen Rohprodukts lieferte ein Gemisch aus Stereoisomeren von **24**.

Ausbeute: 29 mg (0,04 mmol; 53%), farbloser Feststoff.

^1H -NMR (400,13 MHz, CDCl_3 , 297 K): δ = 6,08 (s, 1H, OH), 4,15 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 10,8$ Hz, 1H, N- $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3,57 (s, 3H, COOCH_3), 3,40 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 10,8$ Hz, 1H, N- $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3,06 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 14,3$ Hz, 1H, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2,97 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 14,3$ Hz, 1H, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2,10 (s, 3H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100,61 MHz, CDCl_3 , 297 K): δ = 167,3 (COOCH_3), 164,0 (CONCH_2), 147,0 ($\text{C}-\text{CH}_3$), 136,6 ($\text{C}-\text{OTf}$), 118,5 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 321,0$ Hz, CF_3), 89,1 ($\text{C}-\text{OH}$), 52,5 (COOCH_3), 39,5 (CH_2), 39,2 (N- CH_2), 9,0 (CH_3) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3260 (w, br), 2955 (w), 1740 (m), 1707 (s), 1421 (s), 1362 (m), 1328 (m), 1303 (m), 1207 (s), 1139 (s), 1128 (s), 1092 (m), 1066 (s), 1033 (m), 1015 (m), 1004 (m), 986 (m), 911 (m), 876 (m), 852 (w), 832 (w), 803 (s), 754 (m), 716 (m), 671 (m), 625 (m), 605 (s), 595 (s), 584 (s), 569 (m), 547 (m), 513 (s), 455 (m), 436 (m), 415 (m) cm^{-1} .

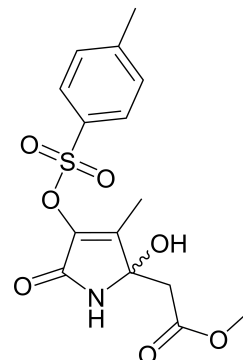
MS (DEI): m/z (%) = 692 (23) $[\text{M}]^+$, 656 (26) $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}]^+$, 643 (22) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 625 (21) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}-2\text{H}_2\text{O}]^+$, 559 (14) $[\text{M}-\text{CF}_3\text{O}_2\text{S}]^+$, 541 (8) $[\text{M}-\text{CF}_3\text{O}_2\text{S}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 523 (11) $[\text{M}-\text{CF}_3\text{O}_2\text{S}-2\text{H}_2\text{O}]^+$, 359 (100).

Elementaranalyse [%]: ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_{14}\text{S}_2$ (692,51 g/mol): C 34,69, H 3,20, N 4,05, S 9,26; gef.: C 36,09, H 3,35, N 4,18, S 8,99.

4.2.11 Synthese von Methyl 2-(2-hydroxy-3-methyl-5-oxo-4-(tosyloxy)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-yl)ethanoat (**26**)

Verbindung **26** wurde analog der für **27** beschriebenen Synthese nach vorzeitigem Abbruch der Reaktion erhalten.

Eine Lösung von **17** (46 mg; 0,14 mmol), Ammoniumacetat (52 mg; 0,68 mmol) und Essigsäureanhydrid (1 Tropfen) in Essigsäure (1 mL; 100%) wurde für 5 h auf 110 °C erhitzt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die blass gelbe Lösung im Vakuum bis zur Trockne eingengt und der viskose Rückstand in DCM (10 mL) aufgenommen. Die erhaltene Lösung wurde mit Wasser (5 mL) sowie ges. NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen und die vereinten wässrigen Phasen einmal mit DCM extrahiert (5 mL). Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. DC-Experimente und ¹H-NMR Spektren des viskosen gelben Rohproduktes bestätigten die Anwesenheit von zwei Verbindungen, welche daraufhin säulenchromatographisch (Ethylacetat/*n*-Heptan; 2:1, v/v) getrennt wurden. Ausbeute: 11 mg (0,03 mmol; 23%) von **26**, farbloser Feststoff; 21 mg von **27** (0,06 mmol; 46%), gelber Feststoff.



¹H-NMR (400,13 MHz, CDCl₃, 297 K): δ = 7,91 (d, ³*J*_{H,H} = 8,3 Hz, 2H, 2 × *o*-CH_{Ts}), 7,35 (d, ³*J*_{H,H} = 8,2 Hz, 2H, 2 × *m*-CH_{Ts}), 7,04 (s, br, 1H, NH), 3,98 (s, br, 1H, OH), 3,75 (s, 3H, COOCH₃), 2,98 (d, ²*J*_{H,H} = 15,6 Hz, 1H, CH_AH_B), 2,51 (d, ²*J*_{H,H} = 15,6 Hz, 1H, CH_AH_B), 2,45 (s, 3H, CH_{3-Ts}), 1,92 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (100,61 MHz, CDCl₃, 297 K): δ = 170,4 (COOCH₃), 164,6 (CONH), 147,2 (C-CH₃), 146,1 (C-CH_{3-Ts}), 137,6 (C-OTs), 132,8 (*ipso*-C_{Ts}), 130,0 (2 × *m*-CH_{Ts}), 128,8 (2 × *o*-CH_{Ts}), 84,0 (C-OH), 52,6 (COOCH₃), 41,3 (CH₂), 21,9 (CH_{3-Ts}), 9,0 (CH₃) ppm.

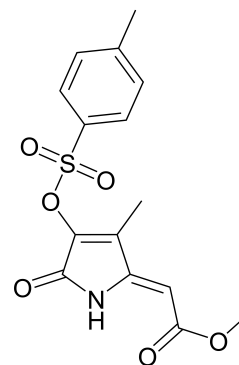
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3266 (m, br), 2959 (m), 2924 (m), 2854 (m), 1722 (s), 1682 (m), 1654 (m), 1596 (m), 1435 (m), 1401 (m), 1375 (s), 1329 (s), 1297 (m), 1241 (s), 1193 (s), 1173 (s), 1163 (s), 1120 (m), 1085 (s), 1054 (s), 1042 (s), 1017 (m), 1002 (s), 955 (m), 933 (m), 872

(m), 808 (s), 781 (s), 750 (m), 707 (s), 687 (s), 657 (s), 645 (s), 608 (m), 588 (s), 576 (s), 545 (s), 491 (m), 476 (m), 444 (m), 413 (s) cm^{-1} .

MS (DEI): m/z (%) = 356 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 338 (20) $[\text{M}-\text{OH}]^+$, 279 (6) $[\text{M}-\text{OH}-\text{CO}-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 200 (50) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}]^+$, 183 (9) $[\text{M}-\text{OH}-\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}]^+$, 155 (32) $[\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}]^+$, 91 (11) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$.

4.2.12 Synthese von Methyl (Z)-2-(3-methyl-5-oxo-4-(tosyloxy)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-yliden)ethanoat (**27**)

Eine Lösung von **17** (1,008 g; 2,98 mmol), Ammoniumacetat (1,150 g; 14,90 mmol) und Essigsäureanhydrid (0,03 mL; 0,32 mmol) in Essigsäure (20 mL; 100%) wurde für 20 h bei 110 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die orangene Lösung im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt und der Rückstand in DCM (75 mL) aufgenommen. Die erhaltene Lösung wurde mit Wasser (25 mL) sowie ges. NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen und die vereinten wässrigen Phasen einmal mit DCM extrahiert (25 mL). Die vereinten organischen



Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Aufnehmen des Rohproduktes in Ethylacetat/*n*-Heptan (2:1, v/v) und Filtration durch eine mit Kieselgel belegte Fritte lieferte **27** als amorphen Feststoff.

Ausbeute: 895 mg (2,65 mmol; 89%), gelber Feststoff.

^1H -NMR (400,13 MHz, CDCl_3 , 297 K): δ = 8,96 (s, br, 1H, NH), 7,91 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8,4 Hz, 2H, $2 \times o\text{-CH}_{\text{Ts}}$), 7,37 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8,1 Hz, 2H, $2 \times m\text{-CH}_{\text{Ts}}$), 5,49 (s, 1H, CH), 3,78 (s, 3H, COOCH_3), 2,47 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{-Ts}}$), 2,07 (s, 3H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100,61 MHz, CDCl_3 , 297 K): δ = 167,1 (COOCH_3), 163,2 (CONH), 147,9 ($\text{C}=\text{CH}$), 146,3 ($\text{C}-\text{CH}_{3\text{-Ts}}$), 140,2 ($\text{C}-\text{OTs}$), 135,6 ($\text{C}-\text{CH}_3$), 132,6 (*ipso*- C_{Ts}), 130,1 ($2 \times m\text{-CH}_{\text{Ts}}$), 128,9 ($2 \times o\text{-CH}_{\text{Ts}}$), 96,8 ($\text{C}=\text{CH}$), 52,1 (COOCH_3), 22,0 ($\text{CH}_{3\text{-Ts}}$), 8,6 (CH_3) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3416 (m), 3325 (m), 3271 (m), 3215 (m), 3043 (m), 2955 (m), 2926 (m), 1730 (m), 1701 (s), 1666 (m), 1638 (m), 1594 (m), 1493 (m), 1436 (m), 1369 (s), 1325 (m), 1309 (m), 1274 (m), 1215 (m), 1192 (m), 1164 (s), 1087 (s), 1021 (s), 917 (m), 864 (m), 837 (m), 803 (s), 784 (m), 757 (m), 735 (s), 704 (s), 667 (s), 600 (m), 581 (s), 541 (s), 495 (m), 457 (m), 411 (m) cm^{-1} .

MS (DEI): m/z (%) = 337 (95) $[\text{M}]^+$, 306 (15) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 182 (6) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}]^+$, 155 (100) $[\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}]^+$, 151 (7) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 91 (11) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$.

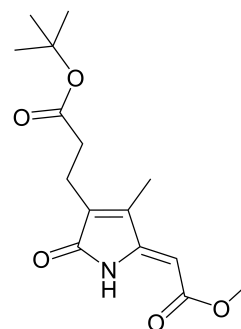
Elementaranalyse [%]: ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_6\text{S}$ (337,35 g/mol): C 53,41, H 4,48, N 4,15, S 9,50; gef.: C 53,99, H 4,49, N 4,15, S 9,46.

4.2.13 Synthese von Methyl (Z)-2-(4-(3-(*tert*-butoxy)-3-oxopropyl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-yliden)ethanoat (29)

Eine Lösung von **27** (250 mg; 0,74 mmol), Kalium 3-trifluoroborato-propionat-*tert*-butylester (**28**) (210 mg; 0,89 mmol), Palladium(II)-acetat (12,6 mg; 0,05 mmol; 7 mol%), XPhos (49,5 mg; 0,10 mmol; 14 mol%) und K_2CO_3 (307 mg; 2,22 mmol) in abs. Toluol und entgas-tem Wasser (10 mL; 4:1, v/v) wurde bei 85 °C unter Stickstoffatmo-sphäre für 20 h kräftig gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Ethylacetat (25 mL) zugegeben und die erhaltene Lösung mit Wasser (2 × 15 mL) sowie ges. NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen. Die gesammelten wässrigen Phasen wurden einmal mit Ethylacetat extrahiert (15 mL) und die vereinten organischen Lösungen über Na_2SO_4 getrocknet. Entfernen des Lösungsmit-tels im Vakuum und säulenchromatographische Aufreinigung (Ethylacetat/*n*-Heptan; 1:1, v/v) des Rohproduktes lieferte **29** als orangenes Öl, welches sich durch Lagerung bei 4 °C verfestigte.

Ausbeute: 187 mg (0,63 mmol; 85%), orangener Feststoff.

^1H -NMR (400,13 MHz, CDCl_3 , 297 K): δ = 8,95 (s, br, 1H, NH), 5,36 (s, 1H, CH), 3,77 (s, 3H, COOCH_3), 2,63 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7,4 Hz, 2H, CH_2), 2,50 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7,4 Hz, 2H,



CH_2COOtBu), 2,03 (s, 3H, CH_3), 1,41 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100,61 MHz, CDCl_3 , 297 K): δ = 171,9 (COOtBu), 171,2 (CONH), 167,8 (COOCH_3), 151,3 ($\text{C}=\text{CH}$), 141,7 ($\text{C}-\text{CH}_3$), 134,6 ($\text{C}-\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_2\text{tBu}$), 93,6 ($\text{C}=\text{CH}$), 80,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 51,9 (COOCH_3), 33,5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOtBu}$), 28,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19,6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOtBu}$), 9,8 (CH_3) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3401 (m), 3364 (m), 2969 (m), 2932 (m), 1719 (s), 1690 (s), 1673 (m), 1644 (s), 1447 (m), 1422 (m), 1391 (m), 1366 (m), 1289 (m), 1258 (m), 1200 (m), 1190 (m), 1159 (s), 1131 (s), 1089 (m), 1018 (m), 945 (m), 929 (m), 879 (m), 841 (s), 825 (m), 785 (m), 754 (m), 729 (m), 695 (m), 659 (m), 585 (s), 564 (m), 474 (m), 460 (m), 431 (m) cm^{-1} .

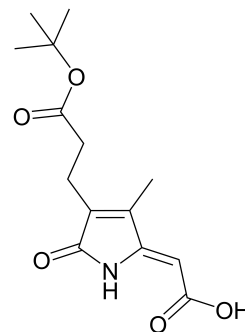
MS (DEI): m/z (%) = 295 (19) $[\text{M}]^+$, 239 (58) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$, 222 (100) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}]^+$, 207 (11) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 193 (58) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}-\text{CO}]^+$, 163 (43) $[\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2]^+$, 148 (16) $[\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_2]^+$, 134 (16) $[\text{C}_8\text{H}_8\text{NO}]^+$, 57 (27) $[\text{C}_4\text{H}_9]^+$.

Elementaranalyse [%]: ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ (295,34 g/mol): C 61,00, H 7,17, N 4,74; gef.: C 61,75, H 7,32, N 4,28.

4.2.14 Synthese von (Z)-2-(4-(3-(*tert*-butoxy)-3-oxopropyl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-yliden)ethansäure (30)

Methode A:

Eine klare orangene Lösung von **29** (107 mg; 0,36 mmol) und LiI (244 mg; 1,82 mmol) in abs. DMF (2 mL) wurde für 22 h bei 135 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden zur braun-orangen Reaktionslösung Wasser (3 mL) sowie Natronlauge (1 mL; 0,5 M) gegeben und mit Ethylacetat (2×3 mL) gewaschen. Die wässrige Lösung wurde auf ~0 °C gekühlt und durch langsame Zugabe von Salzsäure (1 M) bis zum Erreichen von pH 5 angesäuert. Extraktion mit Ethylacetat (4×10 mL), Trocknen der vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4



und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum lieferte **30** als viskoses Rohprodukt, welches säulenchromatographisch (Ethylacetat/*n*-Heptan; 2:1, v/v) aufgereinigt wurde.

Ausbeute: 20 mg (0,07 mmol; 20%), farblose Kristalle (feine Nadeln).

Methode B:

Zu einer Lösung von **29** (185 mg; 0,63 mmol) in 1,4-Dioxan (7,25 mL; 11,5 mL/mmol von **29**) wurde wässrige LiOH-Lösung (1 M; 0,93 mL; 1,5 Äq.) gegeben. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 23 h wurde im Vakuum bis zur Trockne eingengt und der feste Rückstand in Wasser (19 mL) aufgenommen. Die klare wässrige Lösung wurde durch langsame Zugabe von Salzsäure (1 M) unter zunehmender Trübung bis zum Erreichen von pH 5 angesäuert und mit Ethylacetat (4 × 25 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Aufreinigung des erhaltenen gelben Feststoffs durch Säulenchromatographie (Ethylacetat/*n*-Heptan; 2:1, v/v) lieferte das farblose Produkt **30**.

Ausbeute: 101 mg (0,36 mmol; 57%), farblose Kristalle (feine Nadeln).

¹H-NMR (400,13 MHz, [D₆]DMSO, 297 K): δ = 9,53 (s, br, 1H, NH), 5,41 (s, 1H, CH), 2,49 (überlappt mit Lösungsmittelrestsignal), 2,40 (t, ³J_{H,H} = 6,9 Hz, 2H, CH₂COOtBu), 2,00 (s, 3H, CH₃), 1,36 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (100,61 MHz, [D₆]DMSO, 297 K): δ = 171,3 (COOtBu), 170,9 (CONH), 167,7 (COOH), 150,2 (C=CH), 142,1 (C–CH₃), 133,1 (C–C₃H₄O₂tBu), 95,0 (C=CH), 79,9 (C(CH₃)₃), 33,0 (CH₂CH₂COOtBu), 27,7 (C(CH₃)₃), 19,1 (CH₂CH₂COOtBu), 9,4 (CH₃) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3400 (m), 3285 (m), 3192-2279 (w, br), 2978 (m), 2929 (m), 1728 (s), 1702 (m), 1668 (s), 1642 (s), 1620 (m), 1457 (m), 1410 (m), 1389 (m), 1366 (m), 1347 (m), 1321 (m), 1292 (m), 1245 (m), 1219 (m), 1198 (m), 1177 (m), 1148 (s), 1129 (s), 1087 (m), 1017 (m), 951 (m), 936 (m), 877 (m), 860 (m), 835 (m), 775 (m), 751 (m), 725 (m), 682 (m), 668 (m), 621 (m), 593 (m), 552 (m), 525 (m), 442 (m) cm⁻¹.

MS (DEI): m/z (%) = 281 (16) [M]⁺, 263 (10) [M-H₂O]⁺, 225 (58) [M-C₄H₈]⁺, 208 (100) [M-C₄H₉O]⁺, 189 (37) [M-C₄H₉OH-H₂O]⁺, 179 (44) [M-C₄H₈-H₂O-CO]⁺, 163 (35)

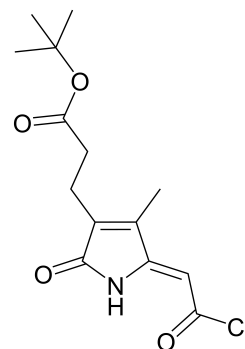
$[\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2]^+$, 161 (53) $[\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_2]^+$, 148 (10) $[\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_2]^+$, 135 (12) $[\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}]^+$, 57 (33) $[\text{C}_4\text{H}_9]^+$.

Elementaranalyse [%]: ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (281,31 g/mol): C 59,78, H 6,81, N 4,98; gef.: C 60,43, H 7,03, N 4,83.

4.2.15 Synthese von

(Z)-2-(4-(3-(*tert*-butoxy)-3-oxopropyl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-yliden)ethanoylchlorid (**31**)

Einer Lösung von **30** (100 mg; 0,36 mmol) in abs. DCM (5 mL; 14 mL/mmol von **30**) wurden bei 0 °C abs. DMF (1 Tropfen) und Oxalylchlorid (0,04 mL; 0,47 mmol) langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 3 h unter leichtem Stickstoffstrom gerührt. Nach beendeter Gasentwicklung wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der gelbe Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt **31** wurde unter Luftausschluss gelagert und ohne weitere Aufreinigung für den nächsten Syntheseschritt verwendet.



Ausbeute: 105 mg (0,35 mmol; 99%), hellbrauner Feststoff.

^1H -NMR (400,13 MHz, $[\text{D}_8]\text{THF}$, 297 K): δ = 9,84 (s, br, 1H, *NH*), 5,72 (s, 1H, *CH*), 2,58 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7,3 Hz, 2H, *CH*₂), 2,45 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7,2 Hz, 2H, *CH*₂COOtBu), 2,07 (s, 3H, *CH*₃), 1,39 (s, 9H, *C*(*CH*₃)₃) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100,61 MHz, $[\text{D}_8]\text{THF}$, 297 K): δ = 172,4 (*COOtBu*), 171,9 (*CONH*), 164,4 (*COCl*), 155,3 (*C=CH*), 143,1 (*C-CH*₃), 136,5 (*C-C*₃H₄O₂*tBu*), 98,0 (*C=CH*), 80,5 (*C*(*CH*₃)₃), 33,6 (*CH*₂*CH*₂COOtBu), 28,2 (*C*(*CH*₃)₃), 20,1 (*CH*₂*CH*₂COOtBu), 9,6 (*CH*₃) ppm.

MS (DEI): m/z (%) = 299 (2) $[\text{M}]^+$, 264 (12) $[\text{M}-\text{Cl}]^+$, 243 (20) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$, 226 (51) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}]^+$, 208 (100) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{Cl}]^+$, 190 (36) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}-\text{HCl}]^+$, 162 (73) $[\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_2]^+$,

148 (8) $[\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_2]^+$, 134 (11) $[\text{C}_8\text{H}_8\text{NO}]^+$, 57 (56) $[\text{C}_4\text{H}_9]^+$.

HRMS (EI): $[m/z]$ ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4$: 299,0924; gef.: 299,0915 $[\text{M}]^+$.

4.2.16 Synthese von (Z)-2-(4-(3-(*tert*-butoxy)-3-oxopropyl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-yliden)ethanamid (32)

Die Synthese erfolgte entsprechend der allgemeinen Vorschrift 4.2.4, ausgehend von **31** (96 mg; 0,32 mmol). Das erhaltene Rohprodukt wurde mit Wasser (4×2 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

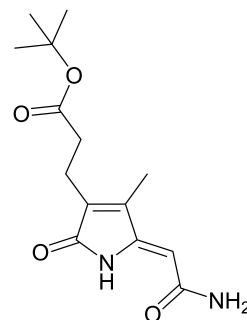
Ausbeute: 84 mg (0,30 mmol; 93%), hellbrauner Feststoff.

^1H -NMR (400,13 MHz, $[\text{D}_6]$ DMSO, 297 K): δ = 9,66 (s, 1H, *NH*), 7,66 (s, 1H, *NH*₂), 7,23 (s, 1H, *NH*₂), 5,55 (s, 1H, *CH*), 2,49 (überlappt mit Lösungsmittelrestsignal), 2,40 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6,9 Hz, 2H, *CH*₂COO*t*Bu), 1,98 (s, 3H, *CH*₃), 1,36 (s, 9H, *C*(*CH*₃)₃) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100,61 MHz, $[\text{D}_6]$ DMSO, 297 K): δ = 171,3 (*COOt*Bu), 170,5 (*CONH*), 168,0 (*CONH*₂), 147,3 (*C=CH*), 141,4 (*C-CH*₃), 132,5 (*C-C*₃H₄O₂*t*Bu), 97,5 (*C=CH*), 79,8 (*C*(*CH*₃)₃), 33,0 (*CH*₂*CH*₂COO*t*Bu), 27,7 (*C*(*CH*₃)₃), 19,0 (*CH*₂*CH*₂COO*t*Bu), 9,3 (*CH*₃) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3378 (m, br), 3164 (m, br), 2980 (m), 2929 (m), 1729 (m), 1708 (m), 1662 (s), 1613 (s), 1438 (m), 1392 (m), 1363 (m), 1352 (m), 1323 (m), 1295 (m), 1251 (m), 1235 (m), 1210 (m), 1161 (s), 1124 (s), 1095 (m), 1071 (m), 1017 (m), 942 (m), 885 (m), 869 (m), 844 (m), 804 (m), 774 (m), 753 (m), 721 (m), 680 (m), 647 (s), 617 (s, br), 552 (m), 427 (m), 409 (m) cm^{-1} .

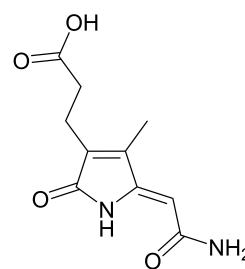
MS (DEI): m/z (%) = 280 (25) $[\text{M}]^+$, 224 (100) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$, 207 (79) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{NH}_3]^+$, 189 (28) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}-\text{NH}_3]^+$, 178 (24) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9-\text{NH}_3-\text{CO}]^+$, 163(48) $[\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2]^+$, 148 (14) $[\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_2]^+$, 57 (20) $[\text{C}_4\text{H}_9]^+$.



Elementaranalyse [%]: ber. für $C_{14}H_{20}N_2O_4$ (280,32 g/mol): C 59,99, H 7,19, N 9,99; gef.: C 59,67, H 7,40, N 9,37.

4.2.17 Synthese von (Z)-3-(5-(2-amino-2-oxoethyliden)-4-methyl-2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)propansäure; Z-BOX C (33)

Zu einer Lösung von **32** (63 mg; 0,22 mmol) in abs. DCM (4 mL) wurde $ZnBr_2$ (253 mg; 1,12 mmol) gegeben. Die Suspension wurde für 20 h unter Stickstoffatmosphäre und nach Zugabe von Wasser (10 mL) weitere 2 h an Luft gerührt. Nach Separation der DCM-Phase wurde mit Ethylacetat (5×20 mL) extrahiert, die vereinten organischen Lösungen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das feste Rohprodukt **33** wurde auf eine Glasfritte (G4) gebracht, mit THF gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.



Ausbeute: 26 mg (0,12 mmol; 52%), farbloser Feststoff.

Geeignete Kristalle für die Einkristallröntgenstrukturanalyse wurden durch langsames Eindampfen einer Probe von **33** in Methanol bei Raumtemperatur erhalten.

Zur Untersuchung der Photoisomerisierung wurde eine Probe von **33** in $[D_6]$ DMSO für 21 Tage hellem Sonnenlicht ausgesetzt.

1H -NMR (400,13 MHz, $[D_6]$ DMSO, 297 K): δ = 12,16 (s, br, 1H, COOH), 9,65 (s, 1H, NH), 7,66 (s, 1H, NH_2), 7,22 (s, 1H, NH_2), 5,55 (s, 1H, CH), 2,50 (überlappt mit Lösungsmittelrestsignal), 2,41 (t, $^3J_{H,H}$ = 7,0 Hz, 2H, CH_2COOH), 1,98 (s, 3H, CH_3) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100,61 MHz, $[D_6]$ DMSO, 297 K): δ = 173,6 (COOH), 170,5 (CONH), 168,0 (CONH₂), 147,3 (C=CH), 141,5 (C-CH₃), 132,7 (C-C₂H₄COOH), 97,5 (C=CH), 32,0 (CH₂CH₂COOH), 18,9 (CH₂CH₂COOH), 9,2 (CH₃) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3377 (m), 3234 (m), 3059 (m), 2969 (m), 2644 (w), 1730 (m), 1703 (s), 1655 (s), 1589 (s), 1443 (m), 1388 (m), 1352 (m), 1315 (m), 1307 (m), 1255 (s), 1211 (m),

1174 (m), 1110 (s), 1098 (m), 1057 (m), 997 (m), 942 (m), 878 (m), 844 (m), 828 (m), 778 (m), 725 (s), 703 (s), 684 (s), 636 (s), 602 (s), 566 (m), 501 (m), 457 (m), 415 (m) cm^{-1} .

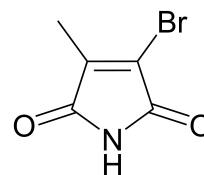
MS (DEI): m/z (%) = 224 (50) $[\text{M}]^+$, 207 (31) $[\text{M}-\text{NH}_3/-\text{OH}]^+$, 206 (100) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 189 (61) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{NH}_3]^+$, 178 (41) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{CO}]^+$, 162 (55) $[\text{M}-\text{CONH}_2-\text{H}_2\text{O}/-\text{COOH}-\text{NH}_3]^+$, 161 (70) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{NH}_3-\text{CO}]^+$, 148 (35) $[\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_2]^+$, 135 (15) $[\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}]^+$, 122 (25) $[\text{C}_7\text{H}_8\text{NO}]^+$, 43 (24).

Elementaranalyse [%]: ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ (224,22 g/mol): C 53,57, H 5,39, N 12,49; gef.: C 53,08, H 5,45, N 11,94.

4.2.18 Synthese von 3-Brom-4-methyl-1*H*-pyrrol-2,5-dion (34)

Methode A:

Zu einer Lösung von 3-Brom-4-methylfuran-2,5-dion (**1**) (2,00 g; 10,47 mmol) und Ammoniumacetat (4,04 g; 52,41 mmol) in Essigsäure (25 mL; 100 %) wurde Essigsäureanhydrid (0,1 mL; 1,06 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 2 h bei 100 °C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der braune viskose Rückstand in DCM (100 mL) und Wasser (50 mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3 × 40 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Wasser (20 mL) und ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum und Aufreinigung des Rohprodukts mittels Säulenchromatographie (Ethylacetat/*n*-Heptan; 2:1, v/v) lieferte **34** als kristallinen Feststoff.



Ausbeute: 557 mg (2,93 mmol; 28%), blass gelbe Kristalle.

Methode B:

Einer Lösung von HMDS (5,42 mL; 26,19 mmol) und Methanol (0,53 mL; 13,07 mmol) in Acetonitril (20 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung von 3-Brom-4-methylfuran-2,5-dion (**1**) (500 mg; 2,62 mmol) in Acetonitril (30 mL) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde

auf Raumtemperatur erwärmt und für 72 h gerührt. Nach Zugabe von Methanol (20 mL) bei 0 °C wurde für weitere 30 min gerührt und anschließend im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Ethylacetat/*n*-Heptan; 2:1, v/v) des Rohprodukts lieferte **34** als kristallinen Feststoff.

Ausbeute: 199 mg (1,05 mmol; 40%), blass gelbe Kristalle.

^1H -NMR (400,13 MHz, CDCl_3 , 297 K): δ = 7,54 (s, br, 1H, NH), 2,06 (s, 3H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100,61 MHz, CDCl_3 , 297 K): δ = 168,9 (CO), 165,0 (CO), 143,5 (C), 125,9 (C), 10,8 (CH_3) ppm.

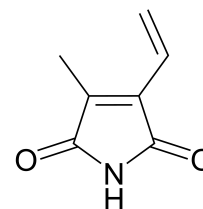
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3232 (m, br), 3062 (m), 2683 (m), 1773 (m), 1702 (s, br), 1636 (s), 1500 (m), 1419 (m), 1373 (m), 1312 (s), 1256 (s), 1183 (m), 1121 (m), 1086 (m), 1006 (s), 845 (m), 819 (m), 766 (m), 729 (s), 651 (s), 592 (s), 430 (s) cm^{-1} .

MS (DEI): m/z (%) = 191 (88) $[\text{M}(^{81}\text{Br})]^+$, 189 (100) $[\text{M}(^{79}\text{Br})]^+$, 148 (14) $[\text{M}(^{81}\text{Br})\text{-CONH}]^+$, 146 (16) $[\text{M}(^{79}\text{Br})\text{-CONH}]^+$, 120 (5) $[\text{M}(^{81}\text{Br})\text{-CONH-CO}]^+$, 118 (6) $[\text{M}(^{79}\text{Br})\text{-CONH-CO}]^+$, 67 (26) $[\text{C}_3\text{HNO}]^+$.

Elementaranalyse [%]: ber. für $\text{C}_5\text{H}_4\text{BrNO}_2$ (190,00 g/mol): C 31,61, H 2,12, N 7,37, Br 42,06; gef.: C 32,07, H 2,26, N 7,08, Br 40,80.

4.2.19 Synthese von 3-Methyl-4-vinyl-1*H*-pyrrol-2,5-dion; MVM (35)

Eine Lösung von **34** (130 mg; 0,68 mmol), Kaliumvinyltrifluoroborat (137 mg; 1,02 mmol), Bis(triphenylphosphan)palladium(II)chlorid (24 mg; 0,03 mmol; 5 mol%) und Caesiumfluorid (312 mg; 2,05 mmol) in einem Gemisch aus abs. THF und entgastem Wasser (5 mL, 4:1, v/v) wurde unter Stickstoffatmosphäre für 19 h bei 70 °C gerührt. Nach Umsatzkontrolle mittels DC wurde zum gelben Reakti-



onsgemisch zusätzliches Kaliumvinyltrifluoroborat (18 mg; 0,13 mmol; 0,2 Äq.) sowie Bis(triphenylphosphan)palladium(II)chlorid (10 mg; 0,014 mmol; 2 mol%) gegeben und

weitere 4 h bei 72 °C gerührt, wobei sich die Reaktionslösung zunehmend rot verfärbte. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Ethylacetat (15 mL) zugegeben und mit Wasser (5 mL) sowie ges. NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und bis auf 5 mL eingeeengt. Aufreinigung des Rückstands mittels Säulenchromatographie (Ethylacetat/*n*-Heptan; 1:1, v/v) lieferte **35** als blass gelben, kristallinen Feststoff (97 mg; 103% der theoretischen Ausbeute; geringe Verunreinigungen im ¹H-NMR Spektrum). Ein Teil des erhaltenen Produkts wurde zur vollständigen Aufreinigung im Hochvakuum sublimiert (48 mg von **35**; 0,017 mbar; 1,5 h bei Raumtemperatur, dann 2 h bei 50 °C).

Ausbeute: 26 mg (0,19 mmol; 54% bezogen auf die zur Sublimation eingesetzte Menge, 28% gesamt), farblose Kristalle.

¹H-NMR (400,13 MHz, [D₆]DMSO, 297 K): δ = 10,80 (s, br, 1H, NH), 6,62 (dd, ³J_{H,H}(*cis*) = 11,6 Hz, ³J_{H,H}(*trans*) = 17,7 Hz, 1H, CH=CH₂), 6,25 (dd, ³J_{H,H}(*trans*) = 17,7 Hz, ²J_{H,H} = 1,5 Hz, 1H, CH=CH₂), 5,67 (dd, ³J_{H,H}(*cis*) = 11,6 Hz, ²J_{H,H} = 1,4 Hz, 1H, CH=CH₂), 1,96 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹H-NMR (400,13 MHz, D₂O, 297 K): δ = 6,59 (dd, 1H, CH=CH₂), 6,20 (d, 1H, CH=CH₂), 5,71 (d, 1H, CH=CH₂), 2,01 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹H-NMR (400,13 MHz, CD₂Cl₂, 297 K): δ = 7,41 (s, br, 1H, NH), 6,56 (dd, 1H, CH=CH₂), 6,35 (d, 1H, CH=CH₂), 5,70 (d, 1H, CH=CH₂), 2,04 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (100,61 MHz, [D₆]DMSO, 297 K): δ = 172,6 (CO–C_{Me}), 172,1 (CO–C_{Vi}), 137,4 (C–CH₃), 133,2 (C–CHCH₂), 125,3 (CH=CH₂), 124,9 (CH=CH₂), 8,4 (CH₃) ppm.

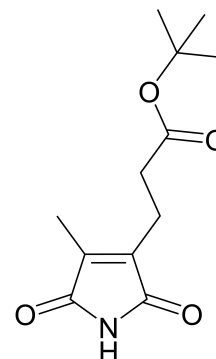
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3207 (m), 3057 (m), 2726 (m), 1772 (m), 1702 (s, br), 1638 (m), 1412 (m), 1380 (m), 1344 (s), 1308 (m), 1170 (m), 1087 (m), 1054 (m), 996 (m), 931 (s), 853 (m), 744 (m), 704 (s), 655 (s), 521 (m), 428 (m) cm⁻¹.

MS (DEI): *m/z* (%) = 137 (98) [M]⁺, 109 (10) [M–CO]⁺, 66 (100) [M–CONH–CO]⁺.

Elementaranalyse [%]: ber. für C₇H₇NO₂ (137,14 g/mol): C 61,31, H 5,15, N 10,21; gef.: C 60,08, H 5,13, N 9,90.

4.2.20 Synthese von *tert*-Butyl 3-(4-methyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-3-yl)propanoat (**36**)

Eine Lösung von **34** (90 mg; 0,47 mmol), Kalium 3-trifluoroboratopropionat-*tert*-butylester (**28**) (134 mg; 0,57 mmol), [1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen]palladium(II)chlorid als DCM-Addukt (19,3 mg; 0,02 mmol; 5 mol%) und K₂CO₃ (196 mg; 1,42 mmol) in einer Mischung aus abs. Toluol und Wasser (5 mL; 4:1, v/v) wurde unter Stickstoffatmosphäre bei 85 °C für 20 h gerührt. Die orangefarbene Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, in Ethylacetat (25 mL) aufgenommen und mit Wasser (5 mL) sowie ges. NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen. Die gesammelten wässrigen Phasen wurden einmal mit Ethylacetat (10 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Aufreinigung des viskosen braunen Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Ethylacetat/*n*-Heptan; 1:1, v/v) lieferte **36** als viskoses Öl. Ausbeute: 57 mg (0,24 mmol; 50%), blass gelbes Öl.



¹H-NMR (400,13 MHz, CDCl₃, 297 K): δ = 7,19 (s, br, 1H, *NH*), 2,66 (t, ³*J*_{H,H} = 7,4 Hz, 2H, *CH*₂), 2,52 (t, ³*J*_{H,H} = 7,3 Hz, 2H, *CH*₂COO*t*Bu), 2,00 (s, 3H, *CH*₃), 1,43 (s, 9H, C(*CH*₃)₃) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (100,61 MHz, CDCl₃, 297 K): δ = 171,6 (*CO*), 171,5 (*CO*), 171,3 (*CO*), 140,4 (*C*), 139,5 (*C*), 81,1 (C(*CH*₃)₃), 33,2 (*CH*₂), 28,2 (C(*CH*₃)₃), 19,6 (*CH*₂), 8,9 (*CH*₃) ppm.

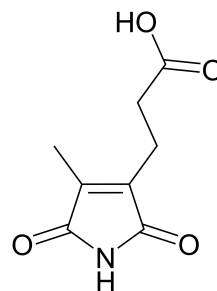
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3294 (m, br), 2978 (m), 2931 (m), 1774 (m), 1702 (s, br), 1448 (m), 1389 (m), 1366 (s), 1334 (s), 1249 (s), 1213 (m), 1150 (s), 1068 (s), 943 (m), 878 (m), 844 (m), 785 (m), 739 (s), 684 (m), 646 (m), 549 (s), 504 (m), 464 (m) cm⁻¹.

MS (DEI): *m/z* (%) = 240 (82) [M+H]⁺, 184 (100) [M+H-C₄H₈]⁺, 166 (54) [M-C₄H₉O]⁺, 138 (3) [M-C₄H₉O-CO]⁺.

Elementaranalyse [%]: ber. für $C_{12}H_{17}NO_4$ (239,27 g/mol): C 60,24, H 7,16, N 5,85; gef.: C 59,06, H 7,18, N 5,46.

4.2.21 Synthese von 3-(4-methyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-3-yl)propansäure; Hämatinsäure (37)

Zu einer Lösung von **36** (41 mg; 0,17 mmol) in DCM (1,5 mL) wurde $ZnBr_2$ (193 mg; 0,86 mmol) gegeben. Die Suspension wurde für 22 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend Wasser (5 mL) zugegeben und weitere 2 h gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (4×5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Lösungen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Ethylacetat/*n*-Heptan; 2:1, v/v) aufgereinigt und anschließend aus Diethylether/*n*-Pentan (1:1, v/v) umkristallisiert.



Ausbeute: 14 mg (0,08 mmol; 45%), farblose flache Kristalle.

1H -NMR (400,13 MHz, $[D_6]DMSO$, 297 K): δ = 12,23 (s, br, 1H, $COOH$), 10,65 (s, 1H, NH), 2,50 (überlappt mit Lösungsmittelrestsignal), 2,45 (t, $^3J_{H,H}$ = 7,0 Hz, 2H, CH_2COOH), 1,87 (s, 3H, CH_3) ppm.

1H -NMR (400,13 MHz, $[D_6]Aceton$, 297 K): δ = 10,80 (s, br, 1H, $COOH$), 9,45 (s, br, 1H, NH), 2,69-2,58 (m, 4H, $(CH_2)_2COOH$), 1,96 (s, 3H, CH_3) ppm.

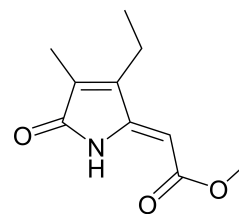
$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100,61 MHz, $[D_6]DMSO$, 297 K): δ = 173,3 (CO), 173,0 (CO), 172,8 (CO), 139,3 (C), 138,1 (C), 31,6 (CH_2), 18,8 (CH_2), 8,2 (CH_3) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3448-2265 (m, br), 3242 (m), 3047 (m), 2936 (m), 2758 (m), 2688 (m), 2583 (m), 1767 (m), 1689 (s, br), 1527 (m), 1427 (s), 1403 (m), 1384 (m), 1347 (s), 1305 (m), 1253 (s), 1217 (m), 1190 (m), 1127 (m), 1070 (s), 1011 (m), 934 (m), 846 (m), 830 (m), 785 (m), 738 (s), 685 (s), 671 (s), 626 (s), 578 (m), 548 (m), 510 (s), 467 (m) cm^{-1} .

Elementaranalyse [%]: ber. für $C_8H_9NO_4$ (183,16 g/mol): C 52,46, H 4,95, N 7,65; gef.: C 50,25, H 4,79, N 7,20.

4.2.22 Synthese von Methyl (*Z*)-2-(3-ethyl-4-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-yliden)ethanoat (**38**)

Eine Lösung von Methyl (*Z*)-2-(3-bromo-4-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-yliden)ethanoat (**4**) (500 mg; 2,03 mmol), Kaliummethyltrifluoroborat (332 mg; 2,44 mmol), [1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)-ferrocen]palladium(II)chlorid als DCM-Addukt (83 mg; 0,10 mmol; 5 mol%) und K_2CO_3 (842 mg; 6,09 mmol) in einem Gemisch aus abs. Toluol und entgastem Wasser (25 mL; 4:1, v/v) wurde unter Stickstoffatmosphäre bei 85 °C für 20 h kräftig gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Ethylacetat (50 mL) zugegeben und mit Wasser (2×20 mL) sowie ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen. Die gesammelten wässrigen Phasen wurden einmal mit Ethylacetat extrahiert (20 mL), die vereinten organischen Lösungen anschließend über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Ethylacetat/*n*-Heptan; 1:1, v/v) des erhaltenen braunen Feststoffs lieferte das kristalline Produkt **38**.



Ausbeute: 374 mg (1,92 mmol; 94%), blass gelbe Kristalle.

1H -NMR (400,13 MHz, $CDCl_3$, 297 K): δ = 8,99 (s, br, 1H, *NH*), 5,37 (s, 1H, *CH*), 3,77 (s, 3H, $COOCH_3$), 2,41 (q, $^3J_{H,H}$ = 7,6 Hz, 2H, CH_2CH_3), 1,92 (s, 3H, CH_3), 1,13 (t, $^3J_{H,H}$ = 7,7 Hz, 3H, CH_2CH_3) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100,61 MHz, $CDCl_3$, 297 K): δ = 171,9 (*CONH*), 167,9 ($COOCH_3$), 150,6 (*C=CH*), 146,3 (*C-C*₂H₅), 131,9 (*C-CH*₃), 93,1 (*C=CH*), 51,8 ($COOCH_3$), 17,8 (CH_2CH_3), 14,1 (CH_2CH_3), 8,6 (CH_3) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3251 (m, br), 3072 (m), 2996 (m), 2973 (m), 2946 (m), 2915 (m), 2872 (m), 1728 (m), 1680 (s), 1637 (s), 1449 (m), 1431 (s), 1399 (s), 1373 (s), 1336 (s), 1272

(s), 1240 (s), 1192 (m), 1148 (s), 1123 (m), 1095 (s), 1058 (m), 1038 (s), 980 (m), 889 (m), 861 (s), 804 (m), 764 (s), 732 (s), 708 (s), 681 (s), 578 (s), 506 (m) cm^{-1} .

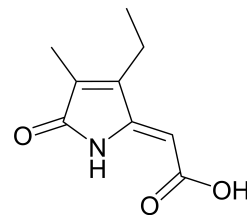
MS (DEI): m/z (%) = 195 (100) $[\text{M}]^+$, 163 (84) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 148 (20) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_3]^+$, 135 (23) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}-\text{CO}]^+$, 108 (18) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}-2\text{CO}]^+$.

Elementaranalyse [%]: ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (195,22 g/mol): C 61,53, H 6,71, N 7,18; gef.: C 61,47, H 6,71, N 7,11.

4.2.23 Synthese von (Z)-2-(3-ethyl-4-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-yliden)ethansäure (39)

Die Synthese erfolgte entsprechend der allgemeinen Vorschrift 4.2.2, ausgehend von **38** (300 mg; 1,54 mmol) in THF (6 mL) und wässriger LiOH-Lösung (2,3 mL; 2 M).

Ausbeute: 273 mg (1,51 mmol; 98%), farbloser Feststoff.



^1H -NMR (400,13 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 297 K): δ = 12,57 (s, br, 1H, COOH), 9,50 (s, 1H, NH), 5,42 (s, 1H, CH), 2,43 (q, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7,6 Hz, 2H, CH_2CH_3), 1,83 (s, 3H, CH_3), 1,05 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7,6 Hz, 3H, CH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100,61 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 297 K): δ = 171,3 (CONH), 167,8 (COOH), 149,3 ($\text{C}=\text{CH}$), 146,5 ($\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$), 130,5 ($\text{C}-\text{CH}_3$), 94,4 ($\text{C}=\text{CH}$), 16,9 (CH_2CH_3), 14,0 (CH_2CH_3), 8,1 (CH_3) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3409 (m), 3287 (m), 3173-2187 (m, br), 3089 (m), 2976 (m), 2936 (m), 2880 (m), 1725 (m), 1698 (m), 1660 (s), 1633 (s), 1455 (m), 1380 (m), 1349 (m), 1294 (m), 1265 (m), 1239 (m), 1213 (m), 1180 (s), 1132 (s), 1099 (m), 1084 (s), 1058 (s), 977 (m), 962 (m), 944 (m), 891 (m), 860 (s), 834 (s), 799 (m), 763 (m), 735 (m), 705 (m), 683 (s), 665 (s), 619 (s), 567 (s), 502 (m), 439 (s) cm^{-1} .

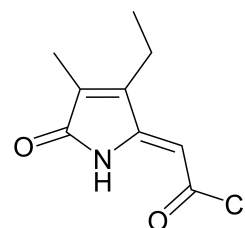
MS (DEI): m/z (%) = 181 (54) $[\text{M}]^+$, 164 (13) $[\text{M}-\text{OH}]^+$, 148 (14) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3]^+$, 137 (100) $[\text{M}-\text{CO}_2]^+$, 122 (30) $[\text{M}-\text{CO}_2-\text{CH}_3]^+$, 108 (18) $[\text{M}-\text{OH}-2\text{CO}]^+$.

Elementaranalyse [%]: ber. für $C_9H_{11}NO_3$ (181,19 g/mol): C 59,66, H 6,12, N 7,73; gef.: C 59,68, H 6,13, N 7,79.

4.2.24 Synthese von (Z)-2-(3-ethyl-4-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-yliden)ethanoylchlorid (40)

Die Synthese erfolgte entsprechend der allgemeinen Vorschrift 4.2.3, ausgehend von **39** (250 mg; 1,38 mmol) in abs. DCM (8,5 mL) mit Oxalylchlorid (0,15 mL; 1,79 mmol) und DMF (1 Tropfen). Es wurde eine orange-braune Reaktionslösung gebildet.

Ausbeute: 271 mg (1,36 mmol; 98%), hellbrauner Feststoff.



1H -NMR (400,13 MHz, $[D_8]$ THF, 297 K): δ = 9,79 (s, br, 1H, NH), 5,72 (s, 1H, CH), 2,48 (q, $^3J_{H,H}$ = 7,6 Hz, 2H, CH_2CH_3), 1,89 (s, 3H, CH_3), 1,12 (t, $^3J_{H,H}$ = 7,6 Hz, 3H, CH_2CH_3) ppm.

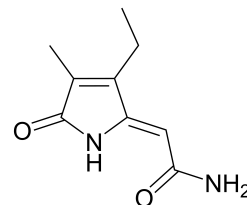
$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100,61 MHz, $[D_8]$ THF, 297 K): δ = 172,6 (CONH), 164,5 (COCl), 154,6 ($C=CH$), 147,5 ($C-C_2H_5$), 133,9 ($C-CH_3$), 97,6 ($C=CH$), 18,0 (CH_2CH_3), 14,1 (CH_2CH_3), 8,4 (CH_3) ppm.

MS (DEI): m/z (%) = 199 (11) $[M]^+$, 164 (100) $[M-Cl]^+$, 136 (19) $[M-Cl-CO]^+$, 108 (10) $[M-Cl-2CO]^+$.

HRMS (EI): $[m/z]$ ber. für $C_9H_{10}ClNO_2$: 199,0400; gef.: 199,0402 $[M]^+$.

4.2.25 Synthese von (Z)-2-(3-ethyl-4-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-yliden)ethanamid; Dihydro-Z-BOX A (41)

Die Synthese erfolgte entsprechend der allgemeinen Vorschrift 4.2.4, ausgehend von **40** (257 mg; 1,29 mmol). Das erhaltene Rohprodukt wurde mit Wasser (3×5 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Umkristallisieren aus Methanol lieferte die analytisch reine Verbindung **41**.



Ausbeute: 164 mg (0,91 mmol; 71%), blass gelbe Kristalle.

Geeignete Kristalle für die Einkristallröntgenstrukturanalyse wurden durch langsames Eindampfen einer Probe von **41** in Methanol bei Raumtemperatur erhalten.

Zur Untersuchung der Photoisomerisierung wurde eine Probe von **41** in $[D_6]$ DMSO für 23 Tage hellem Sonnenlicht ausgesetzt.

^1H -NMR (400,13 MHz, $[D_6]$ DMSO, 297 K): δ = 9,66 (s, 1H, NH), 7,64 (s, 1H, NH_2), 7,22 (s, 1H, NH_2), 5,58 (s, 1H, CH), 2,39 (q, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7,6 Hz, 2H, CH_2CH_3), 1,82 (s, 3H, CH_3), 1,07 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7,6 Hz, 3H, CH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100,61 MHz, $[D_6]$ DMSO, 297 K): δ = 170,9 (CONH), 168,1 (CONH₂), 146,3 (C=CH), 145,9 (C–C₂H₅), 129,8 (C–CH₃), 96,9 (C=CH), 17,1 (CH₂CH₃), 14,0 (CH₂CH₃), 8,1 (CH₃) ppm.

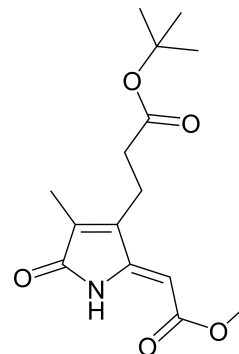
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3346 (m), 3153 (m), 2971 (m), 2939 (m), 2878 (m), 2785 (m), 1696 (m), 1664 (m), 1610 (s), 1433 (m), 1385 (m), 1351 (m), 1297 (m), 1131 (m), 1096 (m), 1056 (m), 991 (m), 955 (m), 933 (m), 859 (m), 841 (m), 813 (m), 760 (m), 740 (m), 713 (m), 645 (s), 611 (s), 569 (m), 499 (m) cm^{-1} .

MS (DEI): m/z (%) = 180 (100) $[\text{M}]^+$, 163 (46) $[\text{M}-\text{NH}_3]^+$, 148 (12) $[\text{M}-\text{NH}_3-\text{CH}_3]^+$, 136 (37) $[\text{M}-\text{CONH}_2]^+$, 122 (23) $[\text{M}-\text{CONH}-\text{CH}_3]^+$, 108 (10) $[\text{M}-\text{CONH}_2-\text{CO}]^+$.

Elementaranalyse [%]: ber. für $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (180,21 g/mol): C 59,99, H 6,71, N 15,55; gef.: C 60,01, H 6,83, N 15,88.

4.2.26 Synthese von Methyl (Z)-2-(3-(3-(*tert*-butoxy)-3-oxopropyl)-4-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-yliden)ethanoat (**42**)

Eine Lösung von Methyl (Z)-2-(3-bromo-4-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-yliden)ethanoat (**4**) (952 mg; 3,87 mmol), Kalium 3-trifluoroboratopropionat-*tert*-butylester (**28**) (1,100 g; 4,64 mmol), [1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen]palladium(II)chlorid als DCM-Addukt (158 mg; 0,19 mmol; 5 mol%) und K₂CO₃ (1,60 g; 11,61 mmol) in einem Gemisch aus abs. Toluol und entgastem Wasser (40 mL; 4:1, v/v) wurde unter Stickstoffatmosphäre bei 85 °C für 20 h kräftig gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Ethylacetat (100 mL) zugegeben und die erhaltene Lösung mit Wasser (2 × 50 mL) sowie ges. NaCl-Lösung (2 × 50 mL) gewaschen. Die gesammelten wässrigen Phasen wurden einmal mit Ethylacetat extrahiert (50 mL), die vereinten organischen Lösungen anschließend über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Aufreinigung des erhaltenen Rohproduktes durch Säulenchromatographie (Ethylacetat/*n*-Heptan; 1:1, v/v) lieferte **42** als farbloses Pulver.



Ausbeute: 1,104 g (3,74 mmol; 97%), farbloser Feststoff.

¹H-NMR (400,13 MHz, CDCl₃, 297 K): δ = 9,03 (s, br, 1H, NH), 5,39 (s, 1H, CH), 3,77 (s, 3H, COOCH₃), 2,69 (t, ³J_{H,H} = 7,8 Hz, 2H, CH₂), 2,40 (t, ³J_{H,H} = 7,8 Hz, 2H, CH₂COO*t*Bu), 1,95 (s, 3H, CH₃), 1,43 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (100,61 MHz, CDCl₃, 297 K): δ = 171,5 (COO*t*Bu), 171,2 (CONH), 167,8 (COOCH₃), 150,4 (C=CH), 143,0 (C–C₃H₄O₂*t*Bu), 133,6 (C–CH₃), 93,4 (C=CH), 81,3 (C(CH₃)₃), 51,9 (COOCH₃), 34,8 (CH₂CH₂COO*t*Bu), 28,2 (C(CH₃)₃), 19,9 (CH₂CH₂COO*t*Bu), 8,9 (CH₃) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3258 (m, br), 3082 (w), 2973 (m), 2949 (w), 2917 (w), 1733 (m), 1720 (m), 1678 (s), 1637 (m), 1458 (m), 1433 (m), 1407 (m), 1374, 1366 (m), 1336 (m), 1276 (m), 1255 (m), 1157 (m), 1143, 1103 (m), 1070 (m), 1033 (m), 965 (m), 946 (m), 902 (w),

859 (m), 796 (m), 778 (m), 757 (m), 737 (m), 706 (m), 692 (m), 578 (m), 520 (w), 471 (w), 461 (w) cm^{-1} .

MS (DEI): m/z (%) = 295 (10) $[\text{M}]^+$, 239 (100) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$, 222 (56) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}]^+$, 207 (23) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 194 (10) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}-\text{CO}]^+$, 180 (40) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CH}_3\text{O}-\text{CO}]^+$, 162 (18) $[\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_2]^+$, 148 (14) $[\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_2]^+$, 136 (27) $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}]^+$, 57 (18) $[\text{C}_4\text{H}_9]^+$.

Elementaranalyse [%]: ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ (295,34 g/mol): C 61,00, H 7,17, N 4,74; gef.: C 61,28, H 7,25, N 4,58.

4.2.27 Synthese von (Z)-2-(3-(3-(*tert*-butoxy)-3-oxopropyl)-4-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-yliden)ethansäure (43)

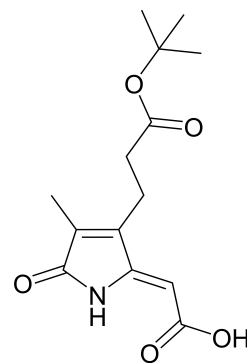
Methode A:

Eine klare gelbe Lösung von **42** (100 mg; 0,34 mmol) und LiI (251 mg; 1,88 mmol) in abs. DMF (2 mL) wurde für 24 h bei 130 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde zur gelb-orangen Reaktionslösung Natronlauge (3 mL; 0,5 M) gegeben und mit Diethylether (2 × 5 mL) gewaschen. Die wässrige Lösung wurde auf ~0 °C gekühlt und durch langsame Zugabe von Salzsäure (1 M) bis zum Erreichen von pH 5 angesäuert. Extraktion mit Ethylacetat (4 × 10 mL), Trocknen der vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum lieferte ein festes oranges Rohprodukt, welches säulenchromatographisch (Ethylacetat/*n*-Heptan; 2:1, v/v) aufgereinigt wurde.

Ausbeute: 54 mg (0,19 mmol; 57%), farblose Kristalle (feine Nadeln).

Methode B:

Zu einer Lösung von **42** (100 mg; 0,34 mmol) in 1,4-Dioxan (4 mL; 11,8 mL/mmol von **42**) wurde wässrige LiOH-Lösung (1 M; 0,51 mL; 1,5 Äq.) gegeben. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 24 h wurde im Vakuum bis zur Trockne eingengt und der feste Rückstand in Wasser (10 mL) aufgenommen. Die klare wässrige Lösung wurde durch langsame Zugabe von Salzsäure (1 M) unter zunehmender Trübung bis zum Erreichen



von pH 5 angesäuert und mit Ethylacetat (4×20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Aufreinigung des erhaltenen blass gelben Feststoffs durch Säulenchromatographie (Ethylacetat/*n*-Heptan; 2:1, v/v) lieferte das farblose Produkt **43**.

Ausbeute: 50 mg (0,18 mmol; 53%), farblose Kristalle (feine Nadeln).

^1H -NMR (400,13 MHz, $[\text{D}_6]$ DMSO, 297 K): $\delta = 9,56$ (s, br, 1H, *NH*), 5,44 (s, 1H, *CH*), 2,66 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7,4$ Hz, 2H, *CH*₂), 2,39 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7,4$ Hz, 2H, *CH*₂COO*t*Bu), 1,83 (s, 3H, *CH*₃), 1,37 (s, 9H, C(*CH*₃)₃) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100,61 MHz, $[\text{D}_6]$ DMSO, 297 K): $\delta = 171,0$ (*COOt*Bu), 170,9 (*CONH*), 167,8 (*COOH*), 149,1 (*C=CH*), 143,3 (*C*-C₃H₄O₂*t*Bu), 132,0 (*C*-CH₃), 95,0 (*C=CH*), 80,0 (*C*(CH₃)₃), 34,3 (*CH*₂*CH*₂COO*t*Bu), 27,7 (*C*(CH₃)₃), 19,2 (*CH*₂*CH*₂COO*t*Bu), 8,4 (*CH*₃) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3388$ (w), 3282 (w), 3254-2277 (w, br), 2973 (m), 1718 (m), 1697 (m), 1671 (m), 1647 (m), 1620 (m), 1449 (m), 1420 (m), 1388 (m), 1367 (m), 1343 (m), 1283 (m), 1260 (m), 1211 (m), 1193 (m), 1154 (s), 1095 (m), 978 (m), 944 (m), 926 (m), 883 (m), 850 (m), 825 (m), 801 (m), 776 (m), 755 (m), 699 (m), 676 (m), 627 (m), 580 (m), 459 (w), 429 (m) cm^{-1} .

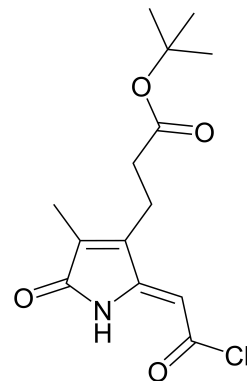
MS (DEI): m/z (%) = 282 (80) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 225 (100) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$, 207 (21) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{H}_2\text{O}]^+$, 181 (28) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2]^+$, 164 (61) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2-\text{OH}]^+$, 148 (10) $[\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_2]^+$, 136 (30) $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}]^+$, 57 (22) $[\text{C}_4\text{H}_9]^+$.

Elementaranalyse [%]: ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (281,31 g/mol): C 59,78, H 6,81, N 4,98; gef.: C 59,89, H 6,89, N 4,89.

4.2.28 Synthese von

(Z)-2-(3-(3-(*tert*-butoxy)-3-oxopropyl)-4-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-yliden)ethanoylchlorid (44)

Einer Lösung von **43** (100 mg; 0,36 mmol) in abs. DCM (5 mL; 14 mL/mmol von **43**) wurden bei 0 °C abs. DMF (1 Tropfen) und Oxalylchlorid (0,04 mL; 0,47 mmol) langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 3 h unter leichtem Stickstoffstrom gerührt. Nach beendeter Gasentwicklung wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der verbliebene Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt **44** wurde unter Luftausschluss gelagert und ohne weitere Aufreinigung für den nächsten Syntheseschritt verwendet.



Ausbeute: 105 mg (0,35 mmol; 99%), hellbrauner Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, $[\text{D}_8]\text{THF}$, 296 K): δ = 9,84 (s, br, 1H, *NH*), 5,76 (s, 1H, *CH*), 2,73 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7,5 Hz, 2H, *CH*₂), 2,43 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7,5 Hz, 2H, *CH*₂COO*t*Bu), 1,91 (s, 3H, *CH*₃), 1,41 (s, 9H, C(*CH*₃)₃) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100,61 MHz, $[\text{D}_8]\text{THF}$, 296 K): δ = 172,5 (*COOt*Bu), 171,6 (*CONH*), 164,5 (*COCl*), 154,5 (*C=CH*), 144,7 (*C-C*₃H₄O₂*t*Bu), 135,5 (*C-CH*₃), 97,9 (*C=CH*), 80,9 (*C(CH*₃)₃), 34,8 (*CH*₂*CH*₂COO*t*Bu), 28,2 (*C(CH*₃)₃), 20,0 (*CH*₂*CH*₂COO*t*Bu), 8,8 (*CH*₃) ppm.

MS (DEI): *m/z* (%) = 299 (4) [*M*]⁺, 243 (32) [*M-C*₄H₈]⁺, 226 (37) [*M-C*₄H₉O]⁺, 208 (100) [*M-C*₄H₈-Cl]⁺, 190 (11) [*M-C*₄H₉O-HCl]⁺, 180 (15) [*M-C*₄H₈-Cl-CO]⁺, 164 (64) [*C*₉H₁₀NO₂]⁺, 148 (14) [*C*₈H₆NO₂]⁺, 136 (15) [*C*₈H₁₀NO]⁺, 57 (55) [*C*₄H₉]⁺.

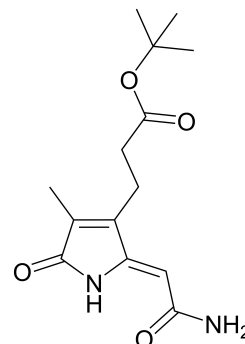
HRMS (EI): [*m/z*] ber. für C₁₄H₁₈ClNO₄: 299,0924; gef.: 299,0924 [*M*]⁺.

4.2.29 Synthese von (Z)-2-(3-(3-(*tert*-butoxy)-3-oxopropyl)-4-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-yliden)ethanamid (45)

Die Synthese erfolgte entsprechend der allgemeinen Vorschrift 4.2.4, ausgehend von **44** (99 mg; 0,33 mmol). Das erhaltene Rohprodukt wurde mit Wasser (4 × 2 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 77 mg (0,27 mmol; 83%), hellbrauner Feststoff.

¹H-NMR (400,13 MHz, [D₆]DMSO, 297 K): δ = 9,72 (s, 1H, NH), 7,65 (s, 1H, NH₂), 7,22 (s, 1H, NH₂), 5,58 (s, 1H, CH), 2,61 (t, ³J_{H,H} = 7,6 Hz, 2H, CH₂), 2,41 (t, ³J_{H,H} = 7,6 Hz, 2H, CH₂COOtBu), 1,83 (s, 3H, CH₃), 1,38 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.



¹³C{¹H}-NMR (100,61 MHz, [D₆]DMSO, 297 K): δ = 170,9 (COOtBu), 170,7 (CONH), 168,1 (CONH₂), 146,2 (C=CH), 142,7 (C–C₃H₄O₂tBu), 131,3 (C–CH₃), 97,3 (C=CH), 80,1 (C(CH₃)₃), 34,1 (CH₂CH₂COOtBu), 27,7 (C(CH₃)₃), 19,4 (CH₂CH₂COOtBu), 8,4 (CH₃) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3354 (m, br), 3155 (m, br), 2960 (m), 2924 (m), 2853 (m), 1730 (m), 1706 (m), 1649 (m), 1612 (s), 1488 (m), 1445 (m), 1429 (m), 1414 (m), 1389 (m), 1365 (s), 1327 (m), 1296 (m), 1256 (s), 1240 (m), 1210 (m), 1161 (s), 1132 (s), 1109 (s), 1070 (s), 1020 (s), 949 (m), 931 (m), 879 (m), 864 (m), 837 (s), 801 (s), 756 (m), 728 (m), 711 (m), 648 (s), 615 (s), 596 (s), 545 (m), 469 (m), 426 (m) cm⁻¹.

MS (DEI): m/z (%) = 281 (100) [M+H]⁺, 224 (95) [M–C₄H₈]⁺, 207 (14) [M–C₄H₈–NH₃]⁺, 180 (19) [M–C₄H₈–NH₂–CO]⁺, 164 (33) [C₉H₁₀NO₂]⁺, 136 (15) [C₈H₁₀NO]⁺, 57 (6) [C₄H₉]⁺.

Elementaranalyse [%]: ber. für C₁₄H₂₀N₂O₄ (280,32 g/mol): C 59,99, H 7,19, N 9,99; gef.: C 60,14, H 7,30, N 9,46.

4.2.30 Synthese von (Z)-3-(2-(2-amino-2-oxoethyliden)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)propansäure; Z-BOX D (46)

Zu einer Lösung von **45** (64 mg; 0,23 mmol) in abs. DCM (4 mL) wurde ZnBr_2 (257 mg; 1,14 mmol) gegeben. Die Suspension wurde für 20 h unter Stickstoffatmosphäre und nach Zugabe von Wasser (10 mL) weitere 2 h an Luft gerührt. Nach Separation der DCM-Phase wurde mit Ethylacetat (5×20 mL) extrahiert, die vereinten organischen Lösungen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das feste Rohprodukt **46** wurde auf eine Glasfritte (G4) gebracht, mit THF gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 33 mg (0,15 mmol; 65%), farbloser Feststoff.

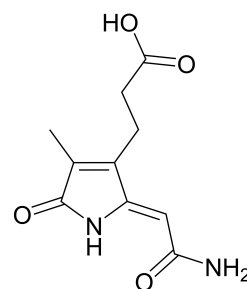
Geeignete Kristalle für die Einkristallröntgenstrukturanalyse wurden durch langsames Eindampfen einer Probe von **46** in Methanol bei Raumtemperatur erhalten.

Zur Untersuchung der Photoisomerisierung wurde eine Probe von **46** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ für 14 Tage hellem Sonnenlicht ausgesetzt.

^1H -NMR (400,21 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 297 K): δ = 12,32 (s, br, 1H, COOH), 9,71 (s, 1H, NH), 7,65 (s, 1H, NH_2), 7,24 (s, 1H, NH_2), 5,59 (s, 1H, CH), 2,62 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7,7 Hz, 2H, CH_2), 2,42 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7,7 Hz, 2H, CH_2COOH), 1,83 (s, 3H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100,63 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 297 K): δ = 173,2 (COOH), 170,8 (CONH), 168,1 (CONH_2), 146,2 ($\text{C}=\text{CH}$), 142,9 ($\text{C}-\text{C}_2\text{H}_4\text{COOH}$), 131,3 ($\text{C}-\text{CH}_3$), 97,3 ($\text{C}=\text{CH}$), 33,3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 19,5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 8,3 (CH_3) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3407 (m), 3368 (m), 3317 (m), 3246 (m), 3194 (m), 3104-2174 (m, br), 2872 (m), 2658 (m), 2508 (m), 1733 (m), 1697 (s), 1654 (s), 1591 (s), 1438 (m), 1404 (m), 1359 (m), 1300 (m), 1266 (m), 1193 (m), 1175 (m), 1124 (m), 1100 (m), 1067 (m), 974 (m), 937 (m), 912 (m), 876 (m), 838 (m), 758 (m), 744 (m), 728 (m), 699 (m), 636 (s, br), 569 (s), 450 (m) cm^{-1} .



MS (DEI): m/z (%) = 224 (100) $[M]^+$, 208 (10) $[M-NH_2]^+$, 207 (25) $[M-NH_3/-OH]^+$, 206 (25) $[M-H_2O]^+$, 181 (27) $[M+H-NH_2-CO]^+$, 179 (19) $[M-OH-CO]^+$, 162 (57) $[M-CONH_2-H_2O/-COOH-NH_3]^+$, 148 (29) $[C_8H_6NO_2]^+$, 136 (39) $[C_8H_{10}NO]^+$, 122 (17) $[C_7H_8NO]^+$, 43 (44).

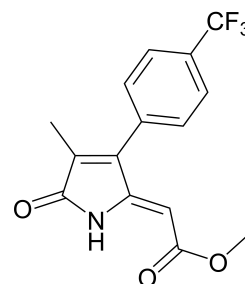
Elementaranalyse [%]: ber. für $C_{10}H_{12}N_2O_4$ (224,22 g/mol): C 53,57, H 5,39, N 12,49; gef.: C 53,03, H 5,47, N 12,00.

4.2.31 Synthese von Methyl (Z)-2-(4-methyl-5-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-yliden)ethanoat (47)

Eine Lösung von Methyl (Z)-2-(3-bromo-4-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-yliden)ethanoat (4) (200 mg; 0,81 mmol), Kalium 4-(trifluoromethyl)phenyltrifluoroborat (246 mg; 0,98 mmol), Bis(triphenylphosphan)palladium(II)chlorid (28,5 mg; 0,04 mmol; 5 mol%) und Caesiumfluorid (370 mg; 2,44 mmol) in einem Gemisch aus abs. THF und entgastem Wasser (10 mL, 4:1, v/v) wurde unter Stickstoffatmosphäre für 20 h bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Ethylacetat (20 mL) zur braun-orangen Reaktionslösung gegeben und mit Wasser (2 × 10 mL) sowie ges. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen. Die gesammelten wässrigen Phasen wurden einmal mit Ethylacetat (10 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene dunkelbraune Feststoff wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Ethylacetat/*n*-Heptan; 1:1, v/v) und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 238 mg (0,76 mmol; 94%), farbloser Feststoff.

1H -NMR (400,21 MHz, $CDCl_3$, 297 K): δ = 9,30 (s, br, 1H, NH), 7,75 (d, $^3J_{H,H}$ = 8,2 Hz, 2H, 2 × *m*- CH_{pCF_3Ph}), 7,42 (d, $^3J_{H,H}$ = 8,1 Hz, 2H, 2 × *o*- CH_{pCF_3Ph}), 5,21 (s, 1H, CH), 3,76 (s, 3H, $COOCH_3$), 2,01 (s, 3H, CH_3) ppm.



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100,61 MHz, CDCl_3 , 297 K): $\delta = 170,7$ (CONH), 167,6 (COOCH_3), 150,0 ($\text{C}=\text{CH}$), 142,8 ($\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$), 134,6 ($\text{C}-\text{CH}_3$), 134,1 (d, $^5J_{\text{C,F}} = 1,3$ Hz, *ipso*- $\text{C}_{\text{pCF}_3\text{Ph}}$), 131,4 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 32,8$ Hz, $\text{C}-\text{CF}_3$), 129,7 (s, $2 \times o\text{-CH}_{\text{pCF}_3\text{Ph}}$), 125,9 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 3,7$ Hz, $2 \times m\text{-CH}_{\text{pCF}_3\text{Ph}}$), 123,9 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 272,5$ Hz, CF_3), 96,5 ($\text{C}=\text{CH}$), 52,0 (COOCH_3), 9,6 (CH_3) ppm.

^{19}F -NMR (376,58 MHz, CDCl_3 , 297 K): $\delta = -62,84$ (s, CF_3) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3247$ (m, br), 3082 (m), 3001 (m), 2952 (m), 1687 (s), 1625 (m), 1428 (m), 1408 (m), 1380 (m), 1357 (m), 1319 (s), 1266 (m), 1173 (s), 1106 (s), 1064 (s), 1048 (s), 1014 (s), 991 (m), 957 (m), 876 (m), 862 (m), 845 (s), 765 (s), 747 (m), 733 (m), 704 (m), 694 (s), 634 (m), 612 (m), 586 (m), 535 (m), 493 (m), 437 (m), 421 (m) cm^{-1} .

MS (DEI): m/z (%) = 311 (100) $[\text{M}]^+$, 283 (56) $[\text{M}-\text{CO}]^+$, 280(34) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 251(32) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}-\text{CO}]^+$, 223 (41) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}-2\text{CO}]^+$, 154 (18) $[\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}]^+$, 115 (11) $[\text{C}_9\text{H}_7]^+$.

Elementaranalyse [%]: ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3$ (311,26 g/mol): C 57,88, H 3,89, N 4,50; gef.: C 57,81, H 3,96, N 4,47.

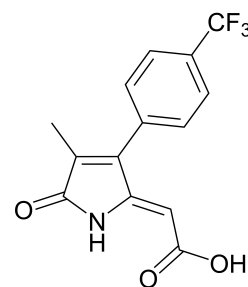
4.2.32 Synthese von (Z)-2-(4-methyl-5-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)-phenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-yliden)ethansäure (48)

Die Synthese erfolgte entsprechend der allgemeinen Vorschrift 4.2.2, ausgehend von **47** (200 mg; 0,64 mmol) in THF (3 mL) und wässriger LiOH-Lösung (1,0 mL; 2 M).

Ausbeute: 175 mg (0,59 mmol; 92%), farbloser Feststoff.

^1H -NMR (400,13 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 296 K): $\delta = 12,68$ (s, br, 1H, COOH), 10,04 (s, 1H, NH), 7,89 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,1$ Hz, 2H, $2 \times m\text{-CH}_{\text{pCF}_3\text{Ph}}$), 7,62 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,0$ Hz, 2H, $2 \times o\text{-CH}_{\text{pCF}_3\text{Ph}}$), 5,03 (s, 1H, CH), 1,88 (s, 3H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100,61 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 296 K): $\delta = 170,5$ (CONH), 167,2 (COOH), 148,9 ($\text{C}=\text{CH}$), 142,3 ($\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$), 134,5 (d, $^5J_{\text{C,F}} = 1,4$ Hz, *ipso*- $\text{C}_{\text{pCF}_3\text{Ph}}$), 133,5



($C-CH_3$), 130,2 (s, $2 \times o-CH_{pCF_3Ph}$), 129,3 (q, $^2J_{C,F} = 32,0$ Hz, $C-CF_3$), 125,7 (q, $^3J_{C,F} = 3,7$ Hz, $2 \times m-CH_{pCF_3Ph}$), 124,1 (q, $^1J_{C,F} = 272,3$ Hz, CF_3), 97,4 ($C=CH$), 9,2 (CH_3) ppm.

^{19}F -NMR (376,58 MHz, $[D_6]DMSO$, 297 K): $\delta = -61,21$ (s, CF_3) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3416$ (w), 3268 (w), 3219-2231 (m, br), 2929 (m), 1726 (m), 1707 (m), 1676 (m), 1643 (m), 1618 (m), 1450 (m), 1409 (m), 1382 (w), 1356 (m), 1322 (s), 1296 (m), 1253 (m), 1229 (m), 1206 (m), 1167 (m), 1110 (s), 1067 (m), 1018 (m), 995 (m), 948 (m), 842 (m), 776 (m), 761 (m), 743 (m), 695 (m), 670 (m), 635 (m), 617 (m), 578 (m), 535 (m), 491 (m), 458 (m), 441 (m) cm^{-1} .

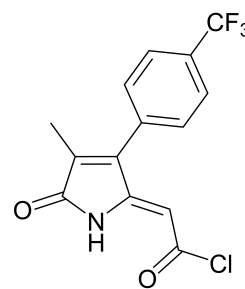
MS (DEI): m/z (%) = 297 (100) $[M]^+$, 280 (11) $[M-OH]^+$, 269 (36) $[M-CO]^+$, 251 (22) $[M-H_2O-CO]^+$, 225 (60) $[M+H-COOH-CO]^+$, 154 (28) $[C_{11}H_8N]^+$, 115 (21) $[C_9H_7]^+$.

Elementaranalyse [%]: ber. für $C_{14}H_{10}F_3NO_3$ (297,23 g/mol): C 56,57, H 3,39, N 4,71; gef.: C 56,68, H 3,83, N 4,27.

4.2.33 Synthese von (Z)-2-(4-methyl-5-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-yliden)ethanoylchlorid (49)

Die Synthese erfolgte entsprechend der allgemeinen Vorschrift 4.2.3, ausgehend von **48** (168 mg; 0,57 mmol) in abs. DCM (4 mL) mit Oxalylchlorid (0,06 mL; 0,74 mmol) und DMF (1 Tropfen). Rot-braune Reaktionslösung.

Ausbeute: 170 mg (0,54 mmol; 95%), hellbrauner Feststoff.



1H -NMR (400,13 MHz, $[D_8]THF$, 297 K): $\delta = 10,24$ (s, br, 1H, NH), 7,85 (d, $^3J_{H,H} = 8,2$ Hz, 2H, $2 \times m-CH_{pCF_3Ph}$), 7,58 (d, $^3J_{H,H} = 8,1$ Hz, 2H, $2 \times o-CH_{pCF_3Ph}$), 5,40 (s, 1H, CH), 1,95 (s, 3H, CH_3) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100,61 MHz, $[D_8]THF$, 297 K): $\delta = 171,8$ ($CONH$), 164,4 ($COCl$), 153,8 ($C=CH$), 143,8 ($C-C_6H_4CF_3$), 136,8 ($C-CH_3$), 135,0 (*ipso*- C_{pCF_3Ph}), 131,9 (q, $^2J_{C,F} =$

32,4 Hz, $C-CF_3$), 130,9 (s, $2 \times o-CH_{pCF_3Ph}$), 126,7 (q, $^3J_{C,F} = 3,8$ Hz, $2 \times m-CH_{pCF_3Ph}$), 125,1 (q, $^1J_{C,F} = 272,2$ Hz, CF_3), 100,4 ($C=CH$), 9,4 (CH_3) ppm.

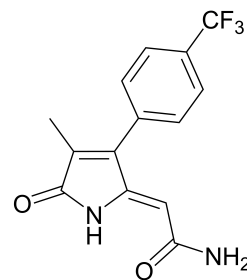
^{19}F -NMR (376,58 MHz, $[D_8]THF$, 297 K): $\delta = -63,60$ (s, CF_3) ppm.

MS (DEI): m/z (%) = 315 (41) $[M]^+$, 280 (100) $[M-Cl]^+$.

HRMS (EI): $[m/z]$ ber. für $C_{14}H_9ClF_3NO_2$: 315,0274; gef.: 315,0279 $[M]^+$.

4.2.34 Synthese von (Z)-2-(4-methyl-5-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)-phenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-yliden)ethanamid (**50**)

Die Synthese erfolgte entsprechend der allgemeinen Vorschrift 4.2.4, ausgehend von **49** (160 mg; 0,51 mmol). Das erhaltene Rohprodukt wurde mit Wasser (4×3 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Umkristallisieren aus Methanol lieferte gelbe Kristalle von **50** und 0,55 Äq. cokrystallisiertem Methanol (ermittelt durch Vergleich der Integrale im 1H -NMR Spektrum).



Ausbeute: 106 mg (0,34 mmol; 67%) von **50** · 0,55 MeOH.

Geeignete Kristalle für die Einkristallröntgenstrukturanalyse wurden durch langsames Eindampfen einer Probe von **50** in Methanol bei Raumtemperatur erhalten. Für die analytisch reine Verbindung wurde eine Probe von **50** · 0,55 MeOH in Aceton gelöst und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert (2×). Der Rückstand wurde in Diethylether suspendiert, erneut bis zur Trockne eingeengt (2×) und der verbliebene farblose Feststoff im Hochvakuum getrocknet.

Zur Untersuchung der Photoisomerisierung wurde eine Probe von **50** in $[D_6]DMSO$ für 28 Tage hellem Sonnenlicht ausgesetzt.

1H -NMR (400,13 MHz, $[D_6]DMSO$, 297 K): $\delta = 10,09$ (s, 1H, NH), 7,91 (d, $^3J_{H,H} = 8,1$ Hz, 2H, $2 \times m-CH_{pCF_3Ph}$), 7,68 (s, 1H, NH_2), 7,63 (d, $^3J_{H,H} = 8,0$ Hz, 2H, $2 \times o-CH_{pCF_3Ph}$), 7,27 (s, 1H, NH_2), 5,36 (s, 1H, CH), 1,88 (s, 3H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100,61 MHz, $[\text{D}_6]$ DMSO, 297 K): $\delta = 170,0$ (CONH), 167,7 (CONH₂), 146,0 (C=CH), 142,1 (C-C₆H₄CF₃), 134,9 (d, $^5J_{\text{C,F}} = 1,2$ Hz, *ipso*-C_{pCF₃Ph}), 132,7 (C-CH₃), 130,2 (s, $2 \times o\text{-CH}_{p\text{CF}_3\text{Ph}}$), 129,2 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 31,9$ Hz, C-CF₃), 125,7 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 3,7$ Hz, $2 \times m\text{-CH}_{p\text{CF}_3\text{Ph}}$), 124,1 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 272,3$ Hz, CF₃), 100,3 (C=CH), 9,1 (CH₃) ppm.

^{19}F -NMR (376,58 MHz, $[\text{D}_6]$ DMSO, 297 K): $\delta = -61,21$ (s, CF₃) ppm.

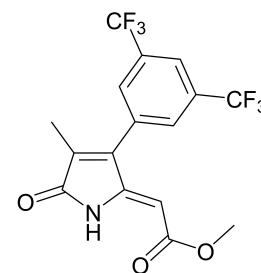
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3359$ (m), 3151 (m), 2920 (w), 2790 (w), 1703 (s), 1665 (s), 1649 (s), 1609 (s), 1434 (m), 1410 (m), 1388 (m), 1360 (m), 1321 (s), 1299 (s), 1262 (m), 1175 (s), 1137 (s), 1112 (s), 1066 (s), 1042 (m), 1021 (m), 997 (m), 959 (m), 933 (m), 854 (m), 838 (s), 760 (m), 743 (m), 722 (m), 706 (m), 695 (m), 647 (s), 609 (s), 586 (s), 533 (m), 491 (m), 444 (m), 419 (m) cm⁻¹.

MS (DEI): m/z (%) = 296 (100) $[\text{M}]^+$, 280 (23) $[\text{M-NH}_2]^+$, 268 (22) $[\text{M-CO}]^+$, 251 (58) $[\text{M-NH}_3\text{-CO}]^+$, 225 (94) $[\text{M+H-CONH}_2\text{-CO}]^+$, 154 (18) $[\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}]^+$, 115 (21) $[\text{C}_9\text{H}_7]^+$.

Elementaranalyse [%]: ber. für C₁₄H₁₁F₃N₂O₂ (296,25 g/mol): C 56,76, H 3,74, N 9,46; gef.: C 56,31, H 3,94, N 9,13.

4.2.35 Synthese von Methyl (*Z*)-2-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)-phenyl)-4-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-yliden)-ethanoat (51)

Eine Lösung von Methyl (*Z*)-2-(3-bromo-4-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-yliden)ethanoat (**4**) (150 mg; 0,61 mmol), Kalium 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyltrifluoroborat (234 mg; 0,73 mmol), [1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen]palladium(II)chlorid als DCM-Addukt (25 mg; 0,03 mmol; 5 mol%) und K₂CO₃ (253 mg; 1,83 mmol) in einem Gemisch aus abs. Toluol und entgastem Wasser (7,5 mL; 4:1, v/v) wurde unter Stickstoffatmosphäre bei 85 °C für 20 h kräftig



gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Ethylacetat (20 mL) zum braun-orangen Reaktionsgemisch gegeben und mit Wasser (2×10 mL) sowie ges. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen. Die gesammelten wässrigen Phasen wurden einmal mit Ethylacetat (10 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie (Ethylacetat/*n*-Heptan; 2:1, v/v) und Trocknen im Hochvakuum lieferte die reine Verbindung **51**.

Ausbeute: 227 mg (0,60 mmol; 98%), farbloser Feststoff.

^1H -NMR (400,21 MHz, CDCl_3 , 297 K): $\delta = 9,38$ (s, 1H, *NH*), 7,99 (s, 1H, *p*- $\text{CH}_{m(\text{CF}_3)_2\text{Ph}}$), 7,75 (s, 2H, $2 \times$ *o*- $\text{CH}_{m(\text{CF}_3)_2\text{Ph}}$), 5,14 (s, 1H, *CH*), 3,78 (s, 3H, COOCH_3), 2,02 (s, 3H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100,63 MHz, CDCl_3 , 297 K): $\delta = 170,1$ (*CONH*), 167,4 (COOCH_3), 149,5 (*C=CH*), 141,1 (*C*- $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$), 136,0 (*C*- CH_3), 132,7 (*ipso*- $\text{C}_{m(\text{CF}_3)_2\text{Ph}}$), 132,7 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 33,9$ Hz, $2 \times$ *C*- CF_3), 129,4 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 3,1$ Hz, $2 \times$ *o*- $\text{CH}_{m(\text{CF}_3)_2\text{Ph}}$), 123,2 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 3,8$ Hz, *p*- $\text{CH}_{m(\text{CF}_3)_2\text{Ph}}$), 123,0 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 272,8$ Hz, $2 \times$ CF_3), 96,5 (*C=CH*), 52,1 (COOCH_3), 9,7 (CH_3) ppm.

^{19}F -NMR (376,58 MHz, CDCl_3 , 297 K): $\delta = -62,90$ (s, $2 \times$ CF_3) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3404$ (m), 3060 (w), 2957 (w), 1720 (s), 1691 (s), 1665 (m), 1638 (s), 1444 (m), 1411 (m), 1396 (m), 1380 (m), 1321 (m), 1281 (s), 1261 (s), 1206 (m), 1176 (s), 1158 (s), 1111 (s), 1049 (m), 1033 (m), 1000 (m), 955 (m), 934 (m), 913 (s), 873 (m), 848 (m), 831 (s), 759 (m), 712 (m), 681 (s), 650 (m), 627 (m), 600 (s), 493 (m), 447 (m), 417 (m) cm^{-1} .

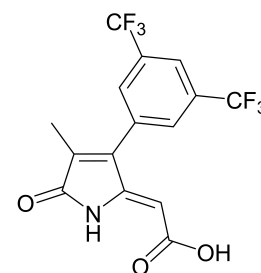
MS (DEI): m/z (%) = 379 (100) $[\text{M}]^+$, 351 (47) $[\text{M-CO}]^+$, 348 (99) $[\text{M-CH}_3\text{O}]^+$, 319 (23) $[\text{M-CH}_3\text{OH-CO}]^+$, 291 (36) $[\text{M-CH}_3\text{OH-2CO}]^+$.

Elementaranalyse [%]: ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{NO}_3$ (379,26 g/mol): C 50,67, H 2,92, N 3,69; gef.: C 50,54, H 3,06, N 3,38.

4.2.36 Synthese von (Z)-2-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-4-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-yliden)ethansäure (52)

Die Synthese erfolgte entsprechend der allgemeinen Vorschrift 4.2.2, ausgehend von **51** (200 mg; 0,53 mmol) in THF (2,5 mL) und wässriger LiOH-Lösung (0,8 mL; 2 M).

Ausbeute: 192 mg (0,53 mmol; 99%), blass orangener Feststoff.



$^1\text{H-NMR}$ (400,21 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 297 K): δ = 12,70 (s, br, 1H, COOH), 10,10 (s, 1H, NH), 8,24 (s, 1H, $p\text{-CH}_{m(\text{CF}_3)_2\text{Ph}}$), 8,12 (s, 2H, $2 \times o\text{-CH}_{m(\text{CF}_3)_2\text{Ph}}$), 4,97 (s, 1H, CH), 1,87 (s, 3H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100,63 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 297 K): δ = 170,2 (CONH), 167,1 (COOH), 148,7 ($\text{C}=\text{CH}$), 140,9 ($\text{C}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$), 134,7 ($\text{C}-\text{CH}_3$), 133,0 ($ipso\text{-C}_{m(\text{CF}_3)_2\text{Ph}}$), 130,8 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 33,2$ Hz, $2 \times \text{C}-\text{CF}_3$), 130,2 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 3,1$ Hz, $2 \times o\text{-CH}_{m(\text{CF}_3)_2\text{Ph}}$), 123,1 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 273,1$ Hz, $2 \times \text{CF}_3$), 122,8 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 3,6$ Hz, $p\text{-CH}_{m(\text{CF}_3)_2\text{Ph}}$), 97,5 ($\text{C}=\text{CH}$), 9,2 (CH_3) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (376,58 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 297 K): δ = -61,20 (s, $2 \times \text{CF}_3$) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3271 (w), 3215-2285 (w, br), 2927 (w), 1706 (m), 1679 (m), 1651 (m), 1468 (m), 1439 (m), 1404 (m), 1379 (m), 1322 (m), 1276 (s), 1213 (m), 1167 (s), 1124 (s), 1032 (m), 903 (m), 885 (m), 847 (m), 832 (m), 760 (m), 706 (m), 681 (s), 644 (m), 628 (m), 576 (m), 509 (m), 443 (m), 417 (m) cm^{-1} .

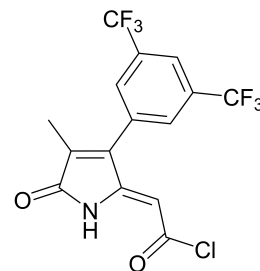
MS (DEI): m/z (%) = 365 (100) $[\text{M}]^+$, 348 (22) $[\text{M-OH}]^+$, 337 (29) $[\text{M-CO}]^+$, 319 (22) $[\text{M-H}_2\text{O-CO}]^+$, 293 (72) $[\text{M+H-COOH-CO}]^+$.

Elementaranalyse [%]: ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_6\text{NO}_3$ (365,23 g/mol): C 49,33, H 2,48, N 3,84; gef.: C 49,83, H 3,07, N 3,38.

4.2.37 Synthese von (Z)-2-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-4-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-yliden)ethanoylchlorid (53)

Die Synthese erfolgte entsprechend der allgemeinen Vorschrift 4.2.3, ausgehend von **52** (153 mg; 0,42 mmol) in abs. DCM (4 mL) mit Oxalylchlorid (0,05 mL; 0,58 mmol) und DMF (1 Tropfen). Es wurde eine dunkelgrüne Reaktionslösung gebildet.

Ausbeute: 160 mg (0,42 mmol; 99%), brauner Feststoff.



$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, $[\text{D}_8]\text{THF}$, 297 K): δ = 10,34 (s, br, 1H, *NH*), 8,19 (s, 1H, *p-CH*_{*m*(CF₃)₂Ph}), 8,02 (s, 2H, 2 × *o-CH*_{*m*(CF₃)₂Ph}), 5,37 (s, 1H, *CH*), 1,94 (s, 3H, *CH*₃) ppm.

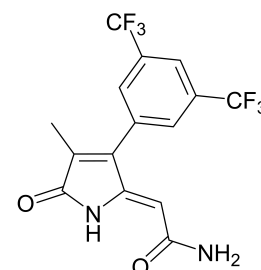
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100,61 MHz, $[\text{D}_8]\text{THF}$, 297 K): δ = 171,5 (*CONH*), 164,4 (*COCl*), 153,4 (*C=CH*), 142,5 (*C-C*₆H₃(CF₃)₂), 138,0 (*C-CH*₃), 133,7 (*ipso-C*_{*m*(CF₃)₂Ph}), 133,0 (q, $^2J_{\text{C,F}}$ = 33,5 Hz, 2 × *C-CF*₃), 130,8 (q, $^3J_{\text{C,F}}$ = 3,9 Hz, 2 × *o-CH*_{*m*(CF₃)₂Ph}), 124,3 (q, $^1J_{\text{C,F}}$ = 272,7 Hz, 2 × *CF*₃), 124,1 (q, $^3J_{\text{C,F}}$ = 3,6 Hz, *p-CH*_{*m*(CF₃)₂Ph}), 100,6 (*C=CH*), 9,4 (*CH*₃) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (376,58 MHz, $[\text{D}_8]\text{THF}$, 297 K): δ = -65,52 (s, 2 × *CF*₃) ppm.

MS (DEI): *m/z* (%) = 383 (19) [*M*]⁺, 348 (100) [*M-Cl*]⁺.

4.2.38 Synthese von (Z)-2-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-4-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-yliden)ethanamid (54)

Die Synthese erfolgte entsprechend der allgemeinen Vorschrift 4.2.4, ausgehend von **53** (136 mg; 0,35 mmol). Das erhaltene Rohprodukt wurde mit Wasser (4 × 3 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der feste Rückstand wurde in Methanol aufgenommen und bei 4 °C als amorpher Niederschlag gefällt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit wenig Methanol gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.



Ausbeute: 68 mg (0,19 mmol; 53%), farbloser Feststoff.

Geeignete Kristalle für die Einkristallröntgenstrukturanalyse wurden durch langsames Eindampfen einer Probe von **54** in Methanol bei Raumtemperatur erhalten.

Zur Untersuchung der Photoisomerisierung wurde eine Probe von **54** in [D₆]DMSO für 35 Tage hellem Sonnenlicht ausgesetzt.

¹H-NMR (400,13 MHz, [D₆]DMSO, 297 K): δ = 10,14 (s, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, *p*-CH_m(CF₃)₂Ph), 8,12 (s, 2H, 2 × *o*-CH_m(CF₃)₂Ph), 7,69 (s, 1H, NH₂), 7,28 (s, 1H, NH₂), 5,25 (s, 1H, CH), 1,86 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (100,63 MHz, [D₆]DMSO, 297 K): δ = 169,7 (CONH), 167,6 (CONH₂), 146,0 (C=CH), 140,7 (C-C₆H₃(CF₃)₂), 134,0 (C-CH₃), 133,4 (*ipso*-C_m(CF₃)₂Ph), 130,8 (q, ²J_{C,F} = 33,2 Hz, 2 × C-CF₃), 130,2 (d, ³J_{C,F} = 2,5 Hz, 2 × *o*-CH_m(CF₃)₂Ph), 123,1 (q, ¹J_{C,F} = 273,0 Hz, 2 × CF₃), 122,8 (q, ³J_{C,F} = 3,8 Hz, *p*-CH_m(CF₃)₂Ph), 100,2 (C=CH), 9,1 (CH₃) ppm.

¹⁹F-NMR (376,58 MHz, [D₆]DMSO, 297 K): δ = -61,15 (s, 2 × CF₃) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3500 (m), 3417 (m), 3311 (w), 3257 (w), 3168 (m), 3066 (m), 1722 (m), 1679 (m), 1638 (m), 1600 (m), 1470 (m), 1437 (m), 1406 (m), 1376 (m), 1353 (m), 1322 (m), 1280 (s), 1238 (m), 1170 (s), 1122 (s), 1030 (m), 917 (m), 870 (m), 848 (m), 827 (m),

779 (m), 763 (m), 712 (m), 706 (m), 680 (m), 666 (m), 630 (m), 616 (m), 593 (s), 533 (m), 508 (m), 479 (s), 441 (m), 419 (m) cm^{-1} .

MS (DEI): m/z (%) = 364 (88) $[\text{M}]^+$, 348 (83) $[\text{M-NH}_2]^+$, 336 (9) $[\text{M-CO}]^+$, 319 (83) $[\text{M-NH}_3\text{-CO}]^+$, 293 (100) $[\text{M+H-CONH}_2\text{-CO}]^+$.

Elementaranalyse [%]: ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$ (364,25 g/mol): C 49,46, H 2,77, N 7,69; gef.: C 49,79, H 3,43, N 7,33.

Literaturverzeichnis

- [1] A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 5–40.
- [2] U. J. Meierhenrich, G. M. Muñoz Caro, W. A. Schutte, W. H.-P. Thiemann, B. Barbier, A. Brack, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4895–4900.
- [3] M. Taniguchi, R. M. Deans, V. Chandrashaker, M. Ptaszek, J. S. Lindsey, *New J. Chem.* **2016**, *40*, 7445–7455.
- [4] H. L. Pleyer, H. Strasdeit, S. Fox, *Orig. Life Evol. Biosph.* **2018**, *48*, 347–371.
- [5] A. D. McNaught, A. Wilkinson, *International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) Compendium of Chemical Terminology (the "Gold Book")*, 2 Aufl., Blackwell Science, Oxford, **1997**.
- [6] R. Hardison, *J. Exp. Biol.* **1998**, *201*, 1099–1117.
- [7] L. O. Bjoern, Govindjee, *Curr. Sci.* **2009**, *96*, 1466–1474.
- [8] A. R. Battersby, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 507–526.
- [9] E. Vogel, *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 143–152.
- [10] A. S. Ivanov, A. I. Boldyrev, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6145–6150.
- [11] D. Weiß, E. Täuscher, H. Brandl, *Chem. Unserer Zeit* **2019**, *53*, 12–21.
- [12] A. Treibs, *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *728*, 115–148.
- [13] W. Kaim, B. Schwederski, *Bioanorganische Chemie: Zur Funktion chemischer Elemente in Lebensprozessen*, 4., durchges. Aufl., Teubner Studienbücher Chemie, Vieweg+Teubner, Wiesbaden, **2010**.
- [14] M. O. Senge, S. A. MacGowan, J. M. O'Brien, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 17031–17063.

- [15] M. Chen, *Annu. Rev. Biochem.* **2014**, *83*, 317–340.
- [16] M. Zapata, J. L. Garrido, S. W. Jeffrey, *Chlorophylls and Bacteriochlorophylls: Biochemistry, Biophysics, Functions and Applications*, Springer Netherlands, Kap. Chlorophyll c Pigments: Current Status, **2006**, S. 39–53.
- [17] H. Miyashita, H. Ikemoto, N. Kurano, K. Adachi, M. Chihara, S. Miyachi, *Nature* **1996**, *383*, 402.
- [18] M. Chen, M. Schliep, R. D. Willows, Z.-L. Cai, B. A. Neilan, H. Scheer, *Science* **2010**, *329*, 1318–1319.
- [19] D. A. Bryant, N.-U. Frigaard, *Trends Microbiol.* **2006**, *14*, 488–496.
- [20] G. A. Ordway, D. J. Garry, *J. Exp. Biol.* **2004**, *207*, 3441–3446.
- [21] P. Karlson, D. Doenecke, J. Koolman, G. Fuchs, W. Gerok, *Karlsons Biochemie und Pathobiochemie*, 15., komplett überarb. und neugestaltete Aufl., Thieme, Stuttgart, **2005**.
- [22] S. E. J. Bowman, K. L. Bren, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 1118–1130.
- [23] W. S. Caughey, G. A. Smythe, D. H. O’Keeffe, J. E. Maskasky, M. L. Smith, *J. Biol. Chem.* **1975**, *250*, 7602–7622.
- [24] C. K. Chang, R. Timkovich, W. Wu, *Biochemistry* **1986**, *25*, 8447–8453.
- [25] S. J. Ferguson, *Tetrapyrroles*, Springer, New York, Kap. The Role of Heme d_1 in Denitrification, **2009**, S. 390–399.
- [26] M. J. Murphy, L. M. Siegel, S. R. Tove, H. Kamin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1974**, *71*, 612–616.
- [27] B. C. Tripathy, I. Sherameti, R. Oelmüller, *Plant Signal. Behav.* **2010**, *5*, 14–20.
- [28] A. Ghosh, T. Wondimagegn, H. Ryeng, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 744–750.
- [29] U. Ermler, W. Grabarse, S. Shima, M. Goubeaud, R. K. Thauer, *Science* **1997**, *278*, 1457–1462.

- [30] K. D. Allen, G. Wegener, R. H. White, *Appl. Environ. Microbiol.* **2014**, *80*, 6403–6412.
- [31] C. R. Woese, O. Kandler, M. L. Wheelis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, *87*, 4576–4579.
- [32] I. U. Heinemann, M. Jahn, D. Jahn, *Arch. Biochem. Biophys.* **2008**, *474*, 238–251.
- [33] R. S. Ajioka, J. D. Phillips, J. P. Kushner, *Biochim. Biophys. Acta* **2006**, *1763*, 723–736.
- [34] M. J. Warren, E. Deery, R.-S. Rose, *Tetrapyrroles*, Springer, New York, Kap. Biosynthesis of Siroheme and Coenzyme F₄₃₀, **2009**, S. 344–351.
- [35] S. W. Ryter, R. M. Tyrrell, *Free Radic. Biol. Med.* **2000**, *28*, 289–309.
- [36] M. D. Maines, *Curr. Protoc. Toxicol.* **1999**, 9.1.1–9.1.5.
- [37] G. Kikuchi, T. Yoshida, M. Noguchi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, *338*, 558–567.
- [38] S. Sassa, *Antioxid. Redox. Signal.* **2004**, *6*, 819–824.
- [39] W. Siedel, *Angew. Chem.* **1940**, *53*, 397–403.
- [40] J. R. Chowdhury, N. R. Chowdhury, *Semin. Liver Dis.* **1983**, *3*, 11–23.
- [41] J. R. Bloomer, *J. Gastroenterol. Hepatol.* **1998**, *13*, 324–329.
- [42] E. Nagababu, J. M. Rifkind, *Antioxid. Redox. Signal.* **2004**, *6*, 967–978.
- [43] Y. Taniyama, K. K. Griendling, *Hypertension* **2003**, *42*, 1075–1081.
- [44] K. Bingold, *Klin. Wschr.* **1934**, *13*, 1451–1452.
- [45] K. Bingold, *Klin. Wschr.* **1938**, *17*, 289–295.
- [46] K. Bingold, *Naturwiss.* **1938**, *26*, 656–659.
- [47] K. Bingold, *Klin. Wschr.* **1941**, *20*, 331–334.
- [48] H. Fischer, H. Dobeneck, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* **1940**, *263*, 125–146.

- [49] H. Dobeneck, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* **1942**, 275, 1–15.
- [50] W. Siedel, *Angew. Chem.* **1943**, 56, 185–190.
- [51] H. Dobeneck, F. Schnierle, *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 711, 135–138.
- [52] R. Bonnett, S. Ioannou, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 213–214.
- [53] R. Bonnett, M. J. Dimsdale, G. F. Stephenson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 439–443.
- [54] R. Bonnett, M. A. Vallés, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1987**, 1893–1898.
- [55] R. Bonnett, S. Ioannou, F. J. Swanson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 711–714.
- [56] M. Ritter, R. A. Seidel, P. Bellstedt, B. Schneider, M. Bauer, H. Görls, G. Pohnert, *Org. Lett.* **2016**, 18, 4432–4435.
- [57] K. R. Kranc, G. J. Pyne, L. Tao, T. D. W. Claridge, D. A. Harris, T. A. D. Cadoux-Hudson, J. J. Turnbull, C. J. Schofield, J. F. Clark, *Eur. J. Biochem.* **2000**, 267, 7094–7101.
- [58] R. A. Seidel, M. Kahnes, M. Bauer, G. Pohnert, *J. Chromatogr. B* **2015**, 974, 83–89.
- [59] M. Ritter, S. Neupane, R. A. Seidel, C. Steinbeck, G. Pohnert, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 3553–3555.
- [60] D. A. Lightner, G. B. Quistad, *FEBS Lett.* **1972**, 25, 94–96.
- [61] K. Hirota, K. Sasaki, *Biol. Pharm. Bull.* **1994**, 17, 856–858.
- [62] J. Berüter, J.-P. Colombo, U. P. Schlunegger, *Eur. J. Biochem.* **1975**, 56, 239–244.
- [63] T. Yamaguchi, I. Shioji, A. Sugimoto, Y. Komoda, H. Nakajima, *J. Biochem.* **1994**, 116, 298–303.
- [64] T. Yamaguchi, F. Horio, T. Hashizume, M. Tanaka, S. Ikeda, A. Kakinuma, H. Nakajima, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1995**, 214, 11–19.

- [65] W. H. Schaefer, T. M. Harris, F. P. Guengerich, *Biochemistry* **1985**, *24*, 3254–3263.
- [66] J. van Gijn, R. S. Kerr, G. J. E. Rinkel, *Lancet* **2007**, *369*, 306–318.
- [67] L.-F. Zhou, G. Xi, X.-C. Chen, R. F. Keep, F.-P. Huang, Y. Hua, Y.-C. Lu, K. M. Muraszko, *Cerebral Hemorrhage*, 1. Aufl., Bd. 105 von *Acta Neurochir. Suppl.*, (Hrsg.: H.-J. Steiger), Springer-Verlag, Wien, **2008**.
- [68] N. Ulfig, *Kurzlehrbuch Neuroanatomie*, Thieme, Stuttgart, Kap. 9: Hüllen des ZNS und Liquorsystem, 1. Aufl., **2008**.
- [69] J. Mackey, J. C. Khoury, K. Alwell, C. J. Moomaw, B. M. Kissela, M. L. Flaherty, O. Adeoye, D. Woo, S. Ferioli, F. De Los Rios La Rosa, S. Martini, P. Khatri, J. P. Broderick, M. Zuccarello, D. Kleindorfer, *Neurology* **2016**, *87*, 2192–2197.
- [70] G. Lanzino, N. F. Kassell, T. P. Germanson, G. L. Kongable, L. L. Truskowski, J. C. Torner, J. A. Jane, *J. Neurosurg.* **1996**, *85*, 410–418.
- [71] The ACROSS Group, *Stroke* **2000**, *31*, 1843–1850.
- [72] C. E. Lovelock, G. J. E. Rinkel, P. M. Rothwell, *Neurology* **2010**, *74*, 1494–1501.
- [73] T. Steiner, S. Juvela, A. Unterberg, C. Jung, M. Forsting, G. Rinkel, *Cerebrovasc. Dis.* **2013**, *35*, 93–112.
- [74] K. T. Kreiter, A. J. Rosengart, J. Claassen, B. F. Fitzsimmons, S. Peery, Y. E. Du, E. S. Connolly, S. A. Mayer, *J. Neurol. Sci.* **2013**, *335*, 64–71.
- [75] G. K. C. Wong, S. W. Lam, K. Ngai, A. Wong, D. Siu, W. S. Poon, V. Mok, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2013**, *84*, 1054–1058.
- [76] W. Boerboom, M. H. Heijenbrok-Kal, L. Khajeh, F. van Kooten, G. M. Ribbers, *J. Rehabil. Med.* **2014**, *46*, 28–32.
- [77] Z. Taufique, T. May, E. Meyers, C. Falo, S. A. Mayer, S. Agarwal, S. Park, E. S. Connolly, J. Claassen, J. M. Schmidt, *Neurosurgery* **2016**, *78*, 256–264.
- [78] R. L. Macdonald, *Nat. Rev. Neurol.* **2014**, *10*, 44–58.

- [79] J. R. Geraghty, F. D. Testai, *Curr. Atheroscler. Rep.* **2017**, *19*, 50.
- [80] A. G. Koliass, J. Sen, A. Belli, *J. Neurosci. Res.* **2009**, *87*, 1–11.
- [81] R. L. Macdonald, R. M. Pluta, J. H. Zhang, *Nat. Clin. Pract. Neurol.* **2007**, *3*, 256–263.
- [82] A. V. Ciurea, C. Palade, D. A. Nica, *J. Med. Life* **2013**, *6*, 120–125.
- [83] R. L. Macdonald, *Stroke* **2016**, *47*, e11–15.
- [84] X. Liu-DeRyke, D. H. Rhoney, *Pharmacotherapy* **2006**, *26*, 182–203.
- [85] T. Kiriş, J. H. Zhang, *Cerebral Vasospasm: New Strategies in Research and Treatment*, 1. Aufl., Bd. 104 von *Acta Neurochir. Suppl.*, (Hrsg.: H.-J. Steiger), Springer-Verlag, Wien, **2008**.
- [86] G. Dabus, R. G. Nogueira, *Intervent. Neurol.* **2013**, *2*, 30–51.
- [87] G. Grasso, C. Alafaci, R. L. Macdonald, *Surg. Neurol. Int.* **2017**, *8*, 11.
- [88] J. F. Clark, M. Loftspring, W. L. Wurster, G. J. Pyne-Geithman, *Front. Biosci.* **2008**, *13*, 1806–1812.
- [89] G. J. Pyne-Geithman, C. J. Morgan, K. Wagner, E. M. Dulaney, J. Carrozzella, D. S. Kanter, M. Zuccarello, J. F. Clark, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **2005**, *25*, 1070–1077.
- [90] N. A. Harris, R. M. Rapoport, M. Zuccarello, J. E. Maggio, *Data Brief* **2018**, *18*, 1400–1409.
- [91] J. F. Clark, M. Reilly, F. R. Sharp, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **2002**, *22*, 472–478.
- [92] T. A. D. Cadoux-Hudson, G. J. Pyne, J. F. Clark, *Emerg. Ther. Targets* **1999**, *3*, 439–452.
- [93] M. A. Lyons, R. Shukla, K. Zhang, G. J. Pyne, M. Singh, S. J. Biehle, J. F. Clark, *J. Neurosurg.* **2004**, *100*, 505–511.
- [94] J. F. Clark, G. Pyne-Geithman, *Pathophysiology* **2005**, *12*, 35–45.

- [95] J. F. Clark, F. R. Sharp, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **2006**, *26*, 1223–1233.
- [96] M. C. Loftspring, W. L. Wurster, G. J. Pyne-Geithman, J. F. Clark, *J. Neurochem.* **2007**, *102*, 1990–1995.
- [97] S. Hou, R. Xu, J. F. Clark, W. L. Wurster, S. H. Heinemann, T. Hoshi, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **2011**, *31*, 102–112.
- [98] M. Klopffleisch, R. A. Seidel, H. Görls, H. Richter, R. Beckert, W. Imhof, M. Reiher, G. Pohnert, M. Westerhausen, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4608–4611.
- [99] R. A. Seidel, B. Schowtka, M. Klopffleisch, T. Kühl, A. Weiland, A. Koch, H. Görls, D. Imhof, G. Pohnert, M. Westerhausen, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6526–6529.
- [100] A. Joerk, R. A. Seidel, S. G. Walter, A. Wiegand, M. Kahnes, M. Klopffleisch, K. Kirmse, G. Pohnert, M. Westerhausen, O. W. Witte, K. Holthoff, *J. Am. Heart Assoc.* **2014**, *3*, 1–13.
- [101] R. M. Rapoport, *Front. Pharmacol.* **2018**, *9*, 303/1–303/7.
- [102] A. Joerk, M. Ritter, N. Langguth, R. A. Seidel, D. Freitag, K.-H. Herrmann, A. Schaefgen, M. Ritter, M. Günther, C. Sommer, D. Braemer, J. Walter, C. Ewald, R. Kalff, J. R. Reichenbach, M. Westerhausen, G. Pohnert, O. W. Witte, K. Holthoff, *Circ. Res.* **2019**, *124*, 101–114.
- [103] R. A. Seidel, T. Claudel, F. A. Schleser, N. K. Ojha, M. Westerhausen, S. Nietzsche, C. Sponholz, F. Cuperus, S. M. Coldewey, S. H. Heinemann, G. Pohnert, M. Trauner, M. Bauer, *J. Hepatol.* **2017**, *67*, 272–281.
- [104] P. Langer, *Synthesis* **2002**, 441–459.
- [105] G. Bose, P. Langer, *Synlett* **2005**, 1021–1023.
- [106] V. T. H. Nguyen, E. Bellur, B. Appel, P. Langer, *Synthesis* **2006**, 2865–2872.
- [107] C. Haase, P. Langer, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4530–4539.
- [108] P. Langer, T. Schneider, M. Stoll, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3204–3214.

- [109] P. Langer, T. Eckardt, T. Schneider, C. Göbel, R. Herbst-Irmer, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2222–2226.
- [110] Z. Ahmed, P. Langer, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3753–3757.
- [111] Z. Ahmed, P. Langer, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2055–2063.
- [112] C. Haase, P. Langer, *Synlett* **2005**, 453–456.
- [113] Juliane Traber, Dissertation, Friedrich-Schiller-Universität Jena, **2020**, (unveröffentlicht).
- [114] J. F. Bunnett, J. Y. Bassett Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2104–2109.
- [115] L. Neuville, A. Bigot, M. E. Tran Huu Dau, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7638–7642.
- [116] A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7431–7441.
- [117] M. Butters, J. N. Harvey, J. Jover, A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, P. M. Murray, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5156–5160.
- [118] A. K. Yuen, C. A. Hutton, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7899–7903.
- [119] D. S. Matteson, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4228–4233.
- [120] F. Kerins, D. F. O’Shea, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4968–4971.
- [121] C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492–2503.
- [122] C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1379–1382.
- [123] A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020–4028.
- [124] G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1555–1564.
- [125] C. A. Dvorak, D. A. Rudolph, S. Ma, N. I. Carruthers, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4188–4190.
- [126] G. A. Molander, M. R. Rivero, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 107–109.
- [127] X. Shen, A. M. Hyde, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14076–14078.

- [128] J. Pan, X. Wang, Y. Zhang, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4974–4976.
- [129] E. Shirakawa, Y. Imazaki, T. Hayashi, *Chem. Commun.* **2009**, 5088–5090.
- [130] Y. Imazaki, E. Shirakawa, R. Ueno, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14760–14763.
- [131] H. A. Ioannidou, C. Kizas, P. A. Koutentis, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5886–5889.
- [132] H. A. Ioannidou, P. A. Koutentis, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7380–7385.
- [133] S. K. Kundu, W. S. Tan, J.-L. Yan, J.-S. Yang, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4640–4643.
- [134] A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14844–14845.
- [135] X. Jin, R. P. Davies, *Catal. Sci. Technol.* **2017**, *7*, 2110–2117.
- [136] N. N. Biswas, S. K. Kutty, G. M. Iskander, M. Mielczarek, M. M. Bhadbhade, C. R. Gardner, D. S. Black, N. Kumar, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 539–546.
- [137] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734–736.
- [138] S. Seo, M. C. Willis, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4556–4559.
- [139] H.-H. Lee, Y.-T. Que, S. Ng, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 453–455.
- [140] T. Cohen, I. Cristea, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3649–3651.
- [141] A. Modak, D. Maiti, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 21–35.
- [142] C. M. So, C. P. Lau, A. S. C. Chan, F. Y. Kwong, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7731–7734.
- [143] L. Zhang, T. Meng, J. Wu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9346–9349.
- [144] D. Steinhuebel, J. M. Baxter, M. Palucki, I. W. Davies, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10124–10127.
- [145] Y. Fang, L. Zhang, X. Jin, J. Li, M. Yuan, R. Li, T. Wang, T. Wang, H. Hu, J. Gu, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1577–1587.
- [146] A. H. Roy, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2004**, *23*, 194–202.

- [147] H.-D. Stachel, H. Poschenrieder, J. Redlin, *Z. Naturforsch. B* **1996**, *51*, 1325–1333.
- [148] R. W. Saalfrank, J. Nachtrab, S. Reck, F. Hampel, *Z. Naturforsch. B* **1999**, *54*, 179–186.
- [149] D. Schulze, J. Traber, M. Ritter, H. Görls, G. Pohnert, M. Westerhausen, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 6489–6496.
- [150] S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871–1876.
- [151] R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461–1473.
- [152] M. Tromp, J. R. A. Sietsma, J. A. van Bokhoven, G. P. F. van Strijdonck, R. J. van Haaren, A. M. J. van der Eerden, P. W. N. M. van Leeuwen, D. C. Koningsberger, *Chem. Commun.* **2003**, 128–129.
- [153] S. Wagschal, L. A. Perego, A. Simon, A. Franco-Espejo, C. Tocqueville, J. Albaneze-Walker, A. Jutand, L. Grimaud, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 6980–6987.
- [154] H. Doucet, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 2013–2030.
- [155] T. Hayashi, M. Konishi, Y. Kobori, M. Kumada, T. Higuchi, K. Hirotsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 158–163.
- [156] S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544–4568.
- [157] G. A. Molander, J. Ham, D. G. Seapy, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 768–775.
- [158] G. A. Molander, D. E. Petrillo, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1795–1798.
- [159] G. A. Molander, L. Jean-Gerard, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1297–1303.
- [160] F. Elsinger, J. Schreiber, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1960**, *43*, 113–118.
- [161] P. Müller, B. Siegfried, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *57*, 987–994.
- [162] R. Kaul, Y. Brouillette, Z. Sajjadi, K. A. Hansford, W. D. Lubell, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6131–6133.

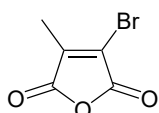
- [163] M. A. Fox, J. K. Whitesell, *Organic Chemistry*, Jones and Bartlett Publishers, Kap. 2: Alkenes, Aromatic Hydrocarbons and Alkynes, 3. Aufl., **2004**, S. 77.
- [164] A. Johansson, P. Kollman, S. Rothenberg, J. McKelvey, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *12*, 3794–3800.
- [165] W. Reckien, S. D. Peyerimhoff, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 9634–9640.
- [166] J. A. Platts, H. Maarof, K. D. M. Harris, G. K. Lim, D. J. Willock, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 11944–11952.
- [167] L. Shimoni, J. P. Glusker, *Protein Sci.* **1995**, *4*, 65–74.
- [168] C. M. Dobson, A. Šali, M. Karplus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 868–893.
- [169] N. Kobko, J. J. Dannenberg, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 10389–10395.
- [170] D. J. Kuster, C. Liu, Z. Fang, J. W. Ponder, G. R. Marshall, *PLoS One* **2015**, *10*, 1–37.
- [171] O. Rauh, M. Urban, L. M. Henkes, T. Winterstein, T. Greiner, J. L. van Etten, A. Moroni, S. M. Kast, G. Thiel, I. Schroeder, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7494–7503.
- [172] I. Rozas, I. Alkorta, J. Elguero, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 9925–9932.
- [173] Z. Rahim, B. N. Barman, *Acta Cryst. A* **1978**, *34*, 761–764.
- [174] R. S. Rowland, R. Taylor, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 7384–7391.
- [175] A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441–451.
- [176] M. Mantina, A. C. Chamberlin, R. Valero, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 5806–5812.
- [177] W. H. Schaefer, T. M. Harris, F. P. Guengerich, *Arch. Biochem. Biophys.* **1987**, *257*, 186–193.
- [178] D. A. Lightner, D. C. Crandall, *FEBS Lett.* **1972**, *20*, 53–56.
- [179] P. D. Davis, R. A. Bit, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5201–5204.

- [180] S. E. Brynjelsen, M. Doty, M. J. Poss, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 1885–1889.
- [181] D. A. Lightner, G. B. Quistad, *Science* **1972**, *175*, 324.
- [182] R. V. Rege, C. C. Webster, J. D. Ostrow, S. H. Carr, H. Ohkubo, *Biochem. J.* **1984**, *224*, 871–876.
- [183] P. Groves, *Polym. Chem.* **2017**, *8*, 6700–6708.
- [184] K. Kojima, N. Yoda, C. S. Marvel, *J. Polym. Sci. A* **1966**, *4*, 1121–1134.
- [185] Y. Nakayama, G. Smets, *J. Polym. Sci. A* **1967**, *5*, 1619–1633.
- [186] U. S. Sahu, S. N. Bhadani, *Macromol. Chem., Rapid Commun.* **1982**, *3*, 103–107.
- [187] C. H. Bamford, J. F. Bingham, H. Block, *Trans. Faraday Soc.* **1970**, *66*, 2612–2621.
- [188] P. Kohli, A. B. Scranton, G. J. Blanchard, *Macromolecules* **1998**, *31*, 5681–5689.
- [189] F. Morel, C. Decker, S. Jönsson, S. C. Clark, C. E. Hoyle, *Polymer* **1999**, *40*, 2447–2454.
- [190] M. Takeishi, S. Arimori, N. Iwasaki, K. Sekiya, R. Sato, *Polym. J.* **1992**, *24*, 365–373.
- [191] A. H. St Amant, D. Lemen, S. Florinas, S. Mao, C. Fazenbaker, H. Zhong, H. Wu, C. Gao, R. J. Christie, J. Read de Alaniz, *Bioconjugate Chem.* **2018**, *29*, 2406–2414.
- [192] Marvin Ritter, Dissertation, Friedrich-Schiller-Universität Jena, **2020**.
- [193] M. Ritter, V. S. P. Oetama, D. Schulze, K. Muetzlaff, A. K. Meents, R. A. Seidel, H. Görls, M. Westerhausen, W. Boland, G. Pohnert, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 6205–6213.
- [194] Anna Schaeffen, Dissertation, Friedrich-Schiller-Universität Jena, **2019**.
- [195] W. von Philipsborn, R. Müller, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 381–482.
- [196] J. Ruiz-Cabello, B. P. Barnett, P. A. Bottomley, J. W. M. Bulte, *NMR Biomed.* **2011**, *24*, 114–129.

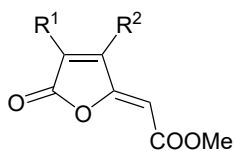
- [197] W. Wolf, C. A. Presant, V. Waluch, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2000**, *41*, 55–74.
- [198] I. Tirotta, V. Dichiarante, C. Pigliacelli, G. Cavallo, G. Terraneo, F. B. Bombelli, P. Metrangolo, G. Resnati, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1106–1129.
- [199] D. Schulze, M. Klopffleisch, H. Görls, M. Westerhausen, *Z. Naturforsch. B* **2020**, *75(1–2)b*, 51–62.
- [200] G. A. Molander, B. Biolatto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302–4314.
- [201] M. A. Wendt, J. Meiler, F. Weinhold, T. C. Farrar, *Mol. Phys.* **1998**, *93*, 145–151.
- [202] B. E. Smart, *J. Fluor. Chem.* **2001**, *109*, 3–11.
- [203] K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881–1886.
- [204] H.-J. Frohn, N. Adonin, V. V. Bardin, V. F. Starichenko, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8111–8114.
- [205] A. Y. Shabalin, N. Y. Adonin, V. V. Bardin, V. N. Parmon, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3720–3725.
- [206] T. J. Barker, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13588–13591.
- [207] E. Emer, L. Pfeifer, J. M. Brown, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4181–4185.
- [208] P. T. Nyffeler, S. G. Durón, M. D. Burkart, S. P. Vincent, C.-H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 192–212.
- [209] M. M. Alauddin, *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2012**, *2*, 55–76.
- [210] P. Brust, J. van den Hoff, J. Steinbach, *Neurosci. Bull.* **2014**, *30*, 777–811.
- [211] H. Teare, E. G. Robins, A. Kirjavainen, S. Forsback, G. Sandford, O. Solin, S. K. Luthra, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6821–6824.
- [212] A. F. McDonagh, L. A. Palma, D. A. Lightner, *Science* **1980**, *208*, 145–151.
- [213] J. Jasprova, M. Dal Ben, E. Vianello, I. Goncharova, M. Urbanova, K. Vyroubalova, S. Gazzin, C. Tiribelli, M. Sticha, M. Cerna, L. Vitek, *PloS One* **2016**, *11*, 1–16.

- [214] R. D. Allan, J. R. Greenwood, T. W. Hambley, J. R. Hanrahan, D. E. Hibbs, S. Itani, H. W. Tran, P. Turner, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1782–1788.
- [215] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.
- [216] R. Hooft, *COLLECT, Data Collection Software*, Nonius B. V., The Netherlands, **1998**.
- [217] Z. Otwinowski, W. Minor, *Methods in Enzymology, Vol. 276, Macromolecular Crystallography, Part A*, (Ed.: C. W. Carter, R. M. Sweet), Academic Press, New York, **1997**, S. 307–326.
- [218] *SADABS 2.10 2002, APEX 3*, Bruker-AXS Inc., Madison, WI, USA, **2018**.
- [219] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *64*, 112–122.
- [220] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *71*, 3–8.
- [221] *XP*, Siemens Analytical X-Ray Instruments Inc., Madison, WI, USA, **1994**.

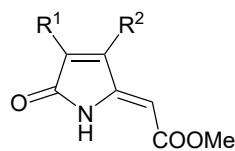
A Verzeichnis der Verbindungen



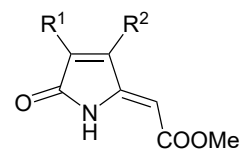
1



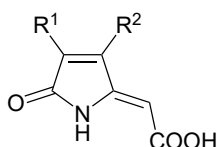
2: R¹ = Me; R² = Br
3: R¹ = Br; R² = Me



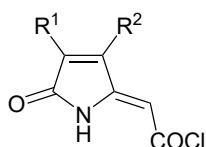
4: R¹ = Me; R² = Br
5: R¹ = Br; R² = Me



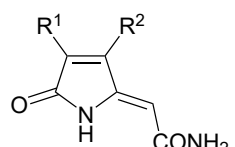
6: R¹ = Me; R² = Vi
7: R¹ = Vi; R² = Me



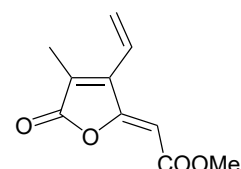
8: R¹ = Me; R² = Vi
9: R¹ = Vi; R² = Me



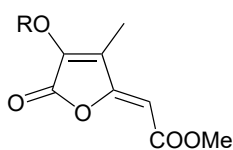
10: R¹ = Me; R² = Vi
11: R¹ = Vi; R² = Me



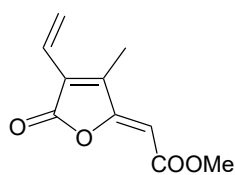
12: R¹ = Me; R² = Vi (**Z-BOX A**)
13: R¹ = Vi; R² = Me (**Z-BOX B**)



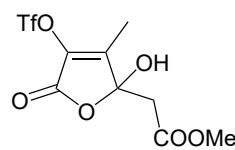
14



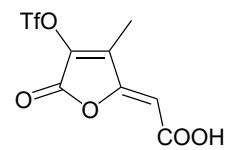
15: R = H
16: R = Tf
17: R = Ts



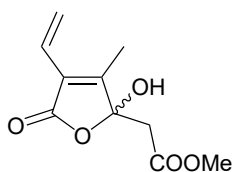
18



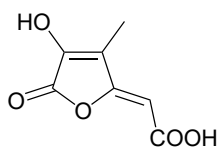
19



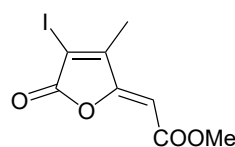
20



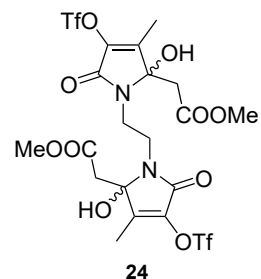
21



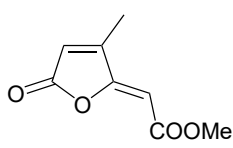
22



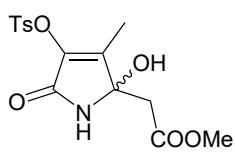
23



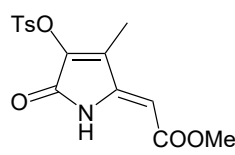
24



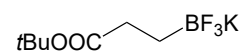
25



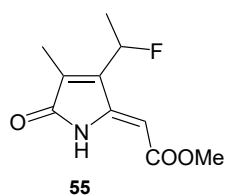
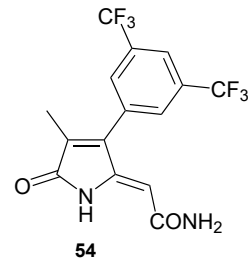
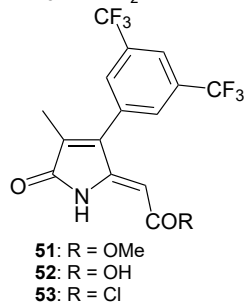
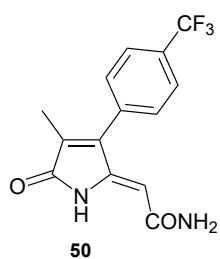
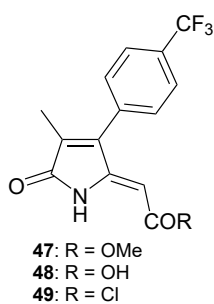
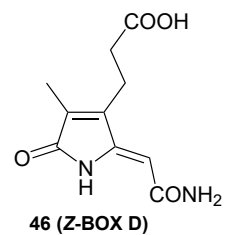
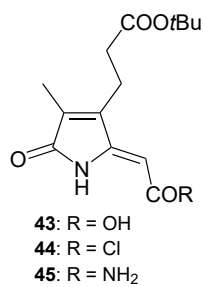
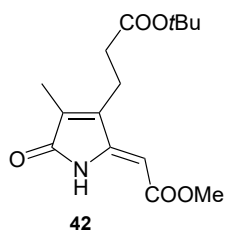
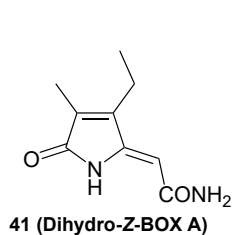
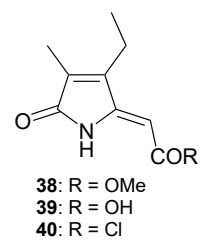
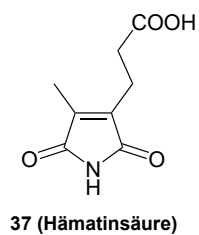
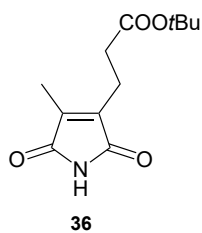
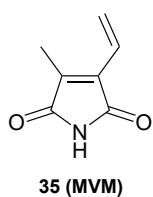
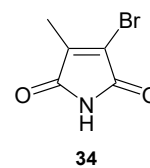
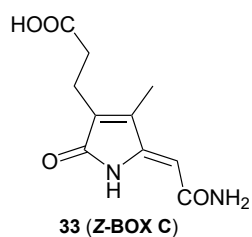
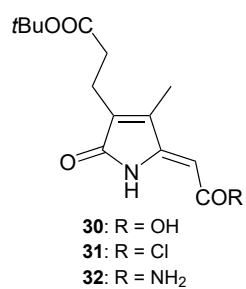
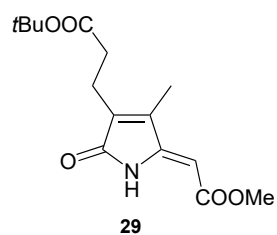
26



27



28



B Kristallographische Daten

	24	25	26
Summenformel	C ₂₀ H ₂₂ F ₆ N ₂ O ₁₄ S ₂	C ₈ H ₈ O ₄	C ₁₅ H ₁₇ NO ₇ S
Molare Masse [g·mol ⁻¹]	692,51	168,15	355,36
Messtemperatur [K]	133(2)	133(2)	133(2)
Kristallsystem	triklin	orthorhombisch	monoklin
Raumgruppe	P $\bar{1}$	<i>Pbcn</i>	<i>P2₁/n</i>
a [Å]	10,1277(3)	20,6383(9)	7,2163(2)
b [Å]	10,4041(2)	10,4645(6)	12,4415(2)
c [Å]	15,4342(4)	7,4138(4)	17,8306(4)
α [°]	71,958(1)	90	90
β [°]	74,568(1)	90	96,925(1)
γ [°]	66,854(1)	90	90
Volumen [Å ³]	1402,35(6)	1601,15(14)	1589,18(6)
<i>Z</i>	2	8	4
ρ (ber.) [g·cm ⁻³]	1,640	1,395	1,485
μ [cm ⁻¹]	3,01	1,13	2,42
Gemessene Reflexe	11054	16603	9494
Unabhängige Reflexe (<i>R</i> _{int})	6276 (0,0149)	1840 (0,0535)	3633 (0,0277)
<i>s</i> ^{a)}	1,044	1,308	1,204
<i>R</i> ₁ (<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)) ^{b)}	0,0419	0,0703	0,0516
w <i>R</i> ₂ (alle Daten, auf <i>F</i> ²) ^{c)}	0,0979	0,1286	0,1231
Restelektronendichte	0,424; -0,966	0,224; -0,284	0,434; -0,440
(<i>T</i> _{min} ; <i>T</i> _{max}) [e·Å ⁻³]			
Identifikationscode	FO6542	FO6660	FO6808

	27	33	41
Summenformel	C ₁₅ H ₁₅ NO ₆ S	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₂
Molare Masse [g·mol ⁻¹]	337,35	224,22	180,21
Messtemperatur [K]	133(2)	133(2)	133(2)
Kristallsystem	triklin	triklin	triklin
Raumgruppe	P $\bar{1}$	P $\bar{1}$	P $\bar{1}$
a [Å]	7,7698(4)	7,6784(5)	7,2858(3)
b [Å]	9,8328(6)	7,8448(5)	7,8672(3)
c [Å]	11,4487(7)	9,1114(6)	8,7228(4)
α [°]	68,144(3)	91,933(4)	67,219(2)
β [°]	73,035(3)	101,720(2)	80,643(3)
γ [°]	76,069(3)	105,491(4)	76,091(2)
Volumen [Å ³]	767,82(8)	515,61(6)	446,11(3)
<i>Z</i>	2	2	2
ρ (ber.) [g·cm ⁻³]	1,459	1,444	1,342
μ [cm ⁻¹]	2,42	1,13	0,96
Gemessene Reflexe	6957	6485	6111
Unabhängige Reflexe (<i>R</i> _{int})	3396 (0,0214)	2328 (0,0346)	2034 (0,0395)
<i>s</i> ^{a)}	1,109	1,128	1,106
<i>R</i> ₁ (<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)) ^{b)}	0,0407	0,0586	0,0810
w <i>R</i> ₂ (alle Daten, auf <i>F</i> ²) ^{c)}	0,0985	0,1377	0,2284
Restelektronendichte	0,325; -0,450	0,376; -0,328	0,783; -0,398
(<i>T</i> _{min} ; <i>T</i> _{max}) [e·Å ⁻³]			
Identifikationscode	FO6807	FO6701	FO6664

	46	50	54
Summenformel	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄	C ₁₄ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₂ · 0,5 CH ₄ O	C ₁₅ H ₁₀ F ₆ N ₂ O ₂
Molare Masse [g·mol ⁻¹]	224,22	312,27	364,25
Messtemperatur [K]	133(2)	133(2)	133(2)
Kristallsystem	monoklin	triklin	monoklin
Raumgruppe	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
a [Å]	7,8544(3)	7,6914(1)	7,7847(2)
b [Å]	14,0260(6)	12,9987(3)	9,4487(3)
c [Å]	9,9668(4)	15,4426(3)	20,4581(7)
α [°]	90	67,776(1)	90
β [°]	110,854(2)	82,329(1)	97,906(2)
γ [°]	90	87,040(1)	90
Volumen [Å ³]	1026,07(7)	1416,44(5)	1490,50(8)
<i>Z</i>	4	4	4
ρ (ber.) [g·cm ⁻³]	1,451	1,464	1,623
μ [cm ⁻¹]	1,14	1,27	1,59
Gemessene Reflexe	13375	20911	15935
Unabhängige Reflexe (<i>R</i> _{int})	2339 (0,0413)	6399 (0,0188)	3405 (0,0388)
<i>s</i> ^{a)}	1,115	1,027	1,038
<i>R</i> ₁ (<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)) ^{b)}	0,0405	0,0463	0,0716
w <i>R</i> ₂ (alle Daten, auf <i>F</i> ²) ^{c)}	0,0937	0,1158	0,1891
Restelektronendichte	0,352; -0,191	0,626; -0,514	0,983; -0,749
(<i>T</i> _{min} ; <i>T</i> _{max}) [e·Å ⁻³]			
Identifikationscode	FO6412	FO6773	FO6850

^{a)} $s = \{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)^2]/(N_o - N_p)\}^{1/2}$.

^{b)} $R_1 = (\sum||F_o| - |F_c||)/\sum|F_o|$.

^{c)} $wR_2 = \{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)^2]/\sum[w(F_o^2)^2]\}^{1/2}$

mit $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (aP)^2 + bP$; $P = [2F_c^2 + \max(F_o^2)]/3$.

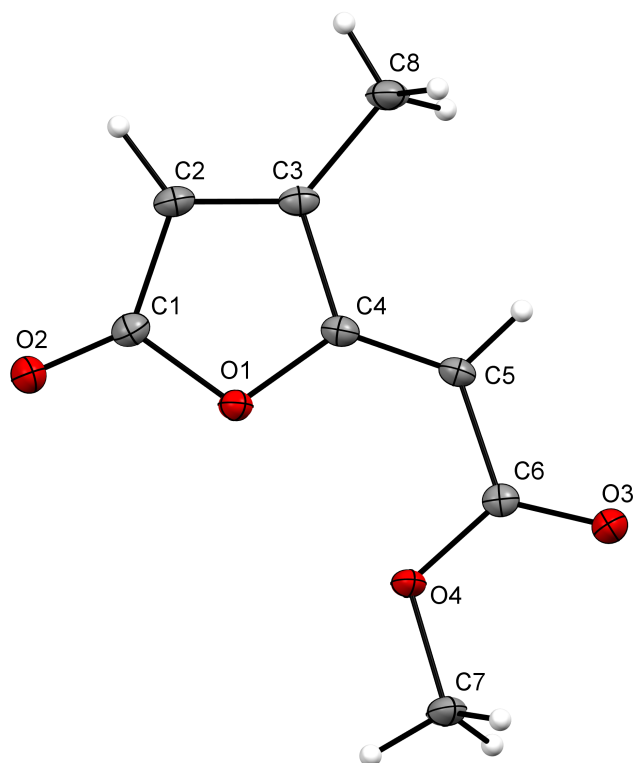


Abbildung B.1: Molekülstruktur von **25** mit schematischer Atomnummerierung. Thermische Auslenkungsellipsoide repräsentieren 30% Aufenthaltswahrscheinlichkeit, Wasserstoffatome sind mit beliebigen Radien gezeigt. Ausgewählte Bindungslängen [pm]: O1–C1 139,5(3), O1–C4 137,9(3), C1–C2 146,0(3), C2–C3 133,8(3), C3–C4 147,5(3), C4–C5 133,2(3), C5–C6 147,2(3), C3–C8 148,7(4) und -winkel [°]: C1–O1–C4 108,2(2), O1–C1–C2 107,6(2), O1–C4–C3 108,1(2), C1–C2–C3 108,6(2), C2–C3–C4 107,5(2), C4–C5–C6 128,1(2).

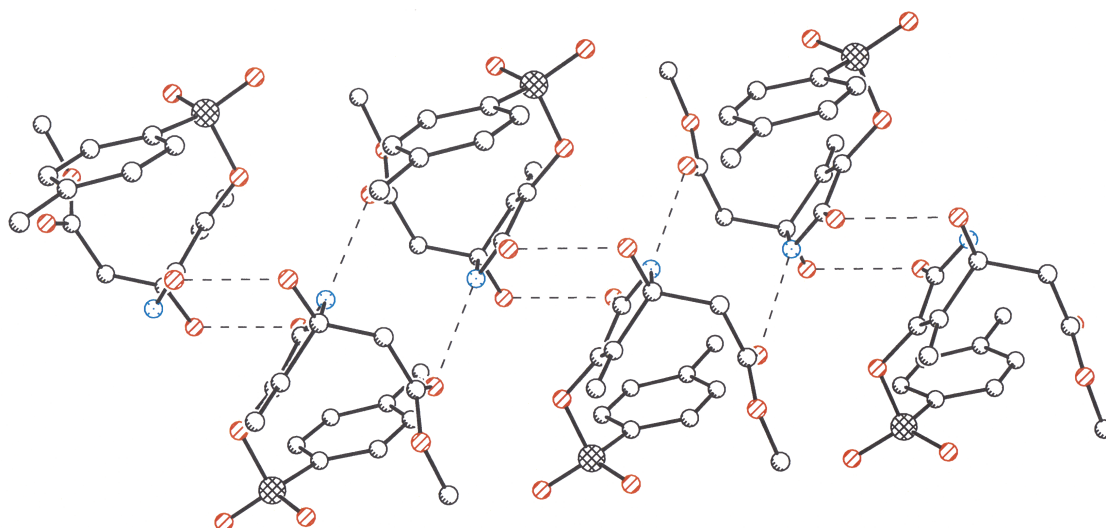


Abbildung B.2: Darstellung der Aggregation von **26** durch Wasserstoffbrücken im Kristall. Atome sind mit beliebigen Radien gezeigt und Wasserstoffatome wurden zugunsten der Übersicht nicht abgebildet. Intermolekulare Wasserstoffbrücken sind als gestrichelte Linien gekennzeichnet.

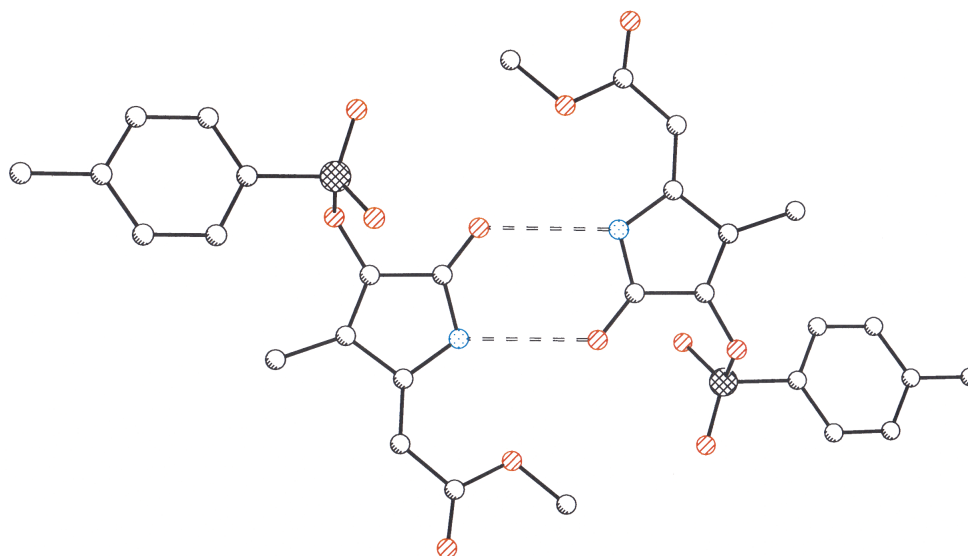


Abbildung B.3: Darstellung der Dimerisierung von **27** durch Wasserstoffbrücken im Kristall. Atome sind mit beliebigen Radien gezeigt und Wasserstoffatome wurden zugunsten der Übersicht nicht abgebildet. Intermolekulare Wasserstoffbrücken sind als gestrichelte Linien gekennzeichnet.

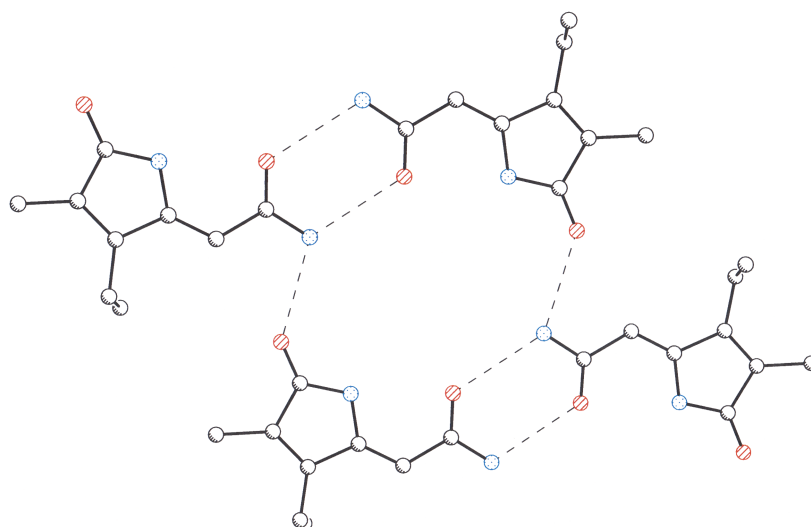


Abbildung B.4: Darstellung der Aggregation von Dihydro-Z-BOX A **41** durch Wasserstoffbrücken im Kristall. Atome sind mit beliebigen Radien gezeigt und Wasserstoffatome wurden zugunsten der Übersicht nicht abgebildet. Intermolekulare Wasserstoffbrücken sind als gestrichelte Linien gekennzeichnet.

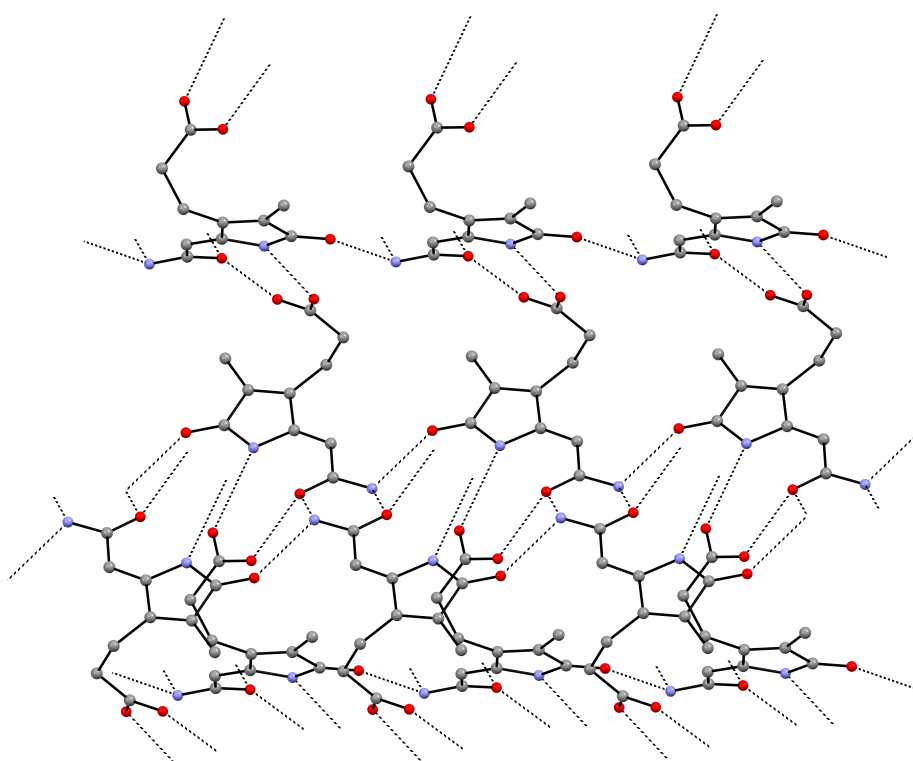


Abbildung B.5: Darstellung des Wasserstoffbrückennetzwerks von Z-BOX D **46** im Kristall. Atome sind mit beliebigen Radien gezeigt und Wasserstoffatome wurden zugunsten der Übersicht nicht abgebildet. Intermolekulare Wasserstoffbrücken sind als gestrichelte Linien gekennzeichnet.

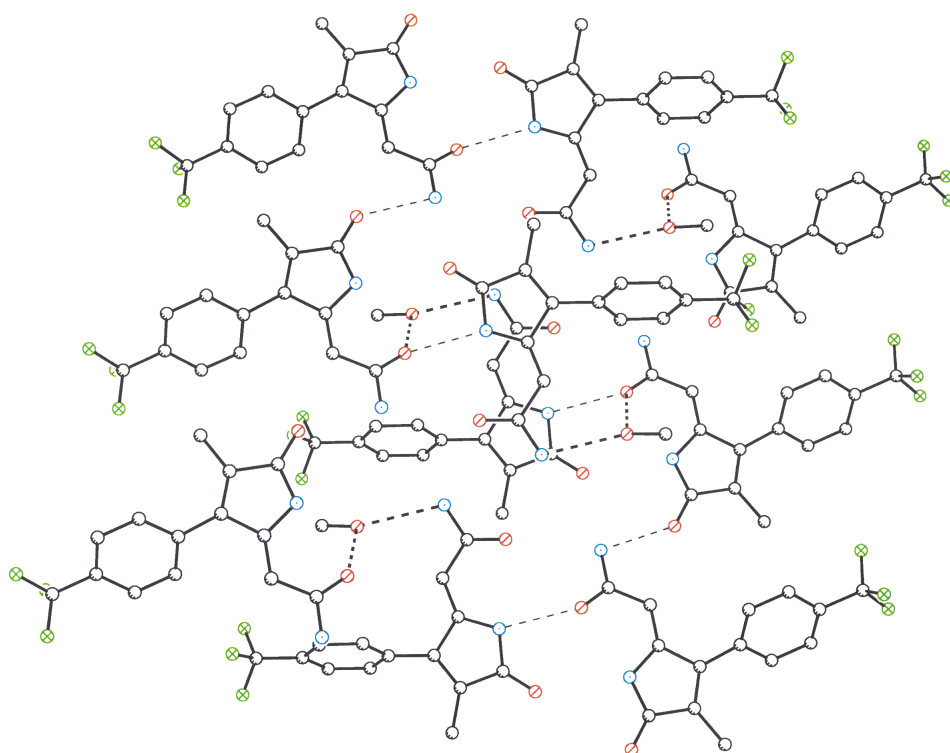


Abbildung B.6: Darstellung der Aggregation von **50** und Methanol durch Wasserstoffbrücken im Kristall. Atome sind mit beliebigen Radien gezeigt und Wasserstoffatome wurden zugunsten der Übersicht nicht abgebildet. Intermolekulare Wasserstoffbrücken sind als gestrichelte Linien gekennzeichnet.

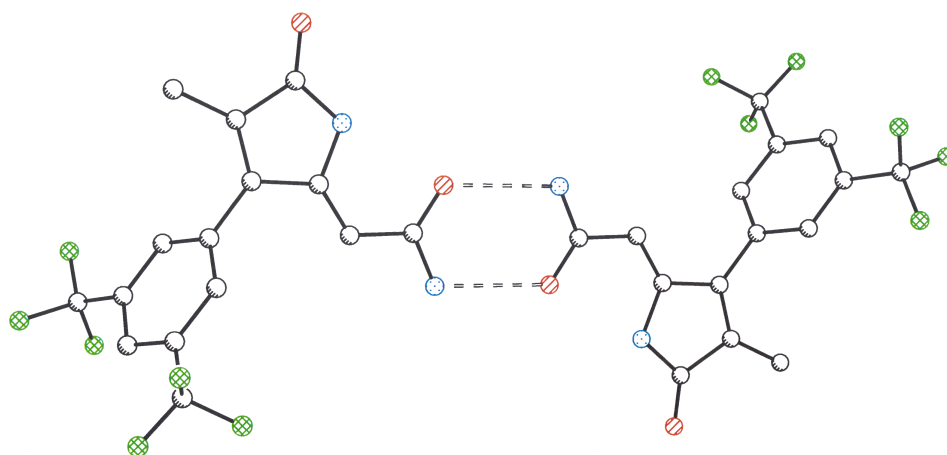
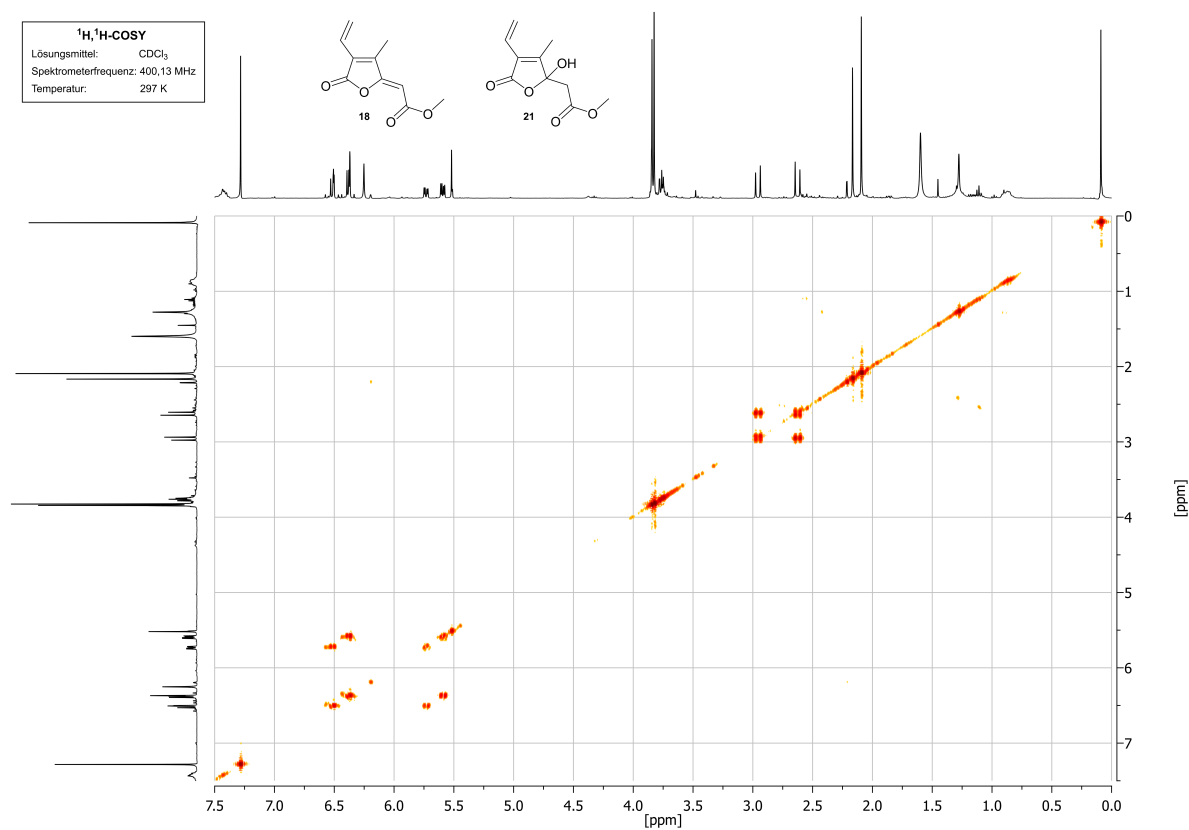
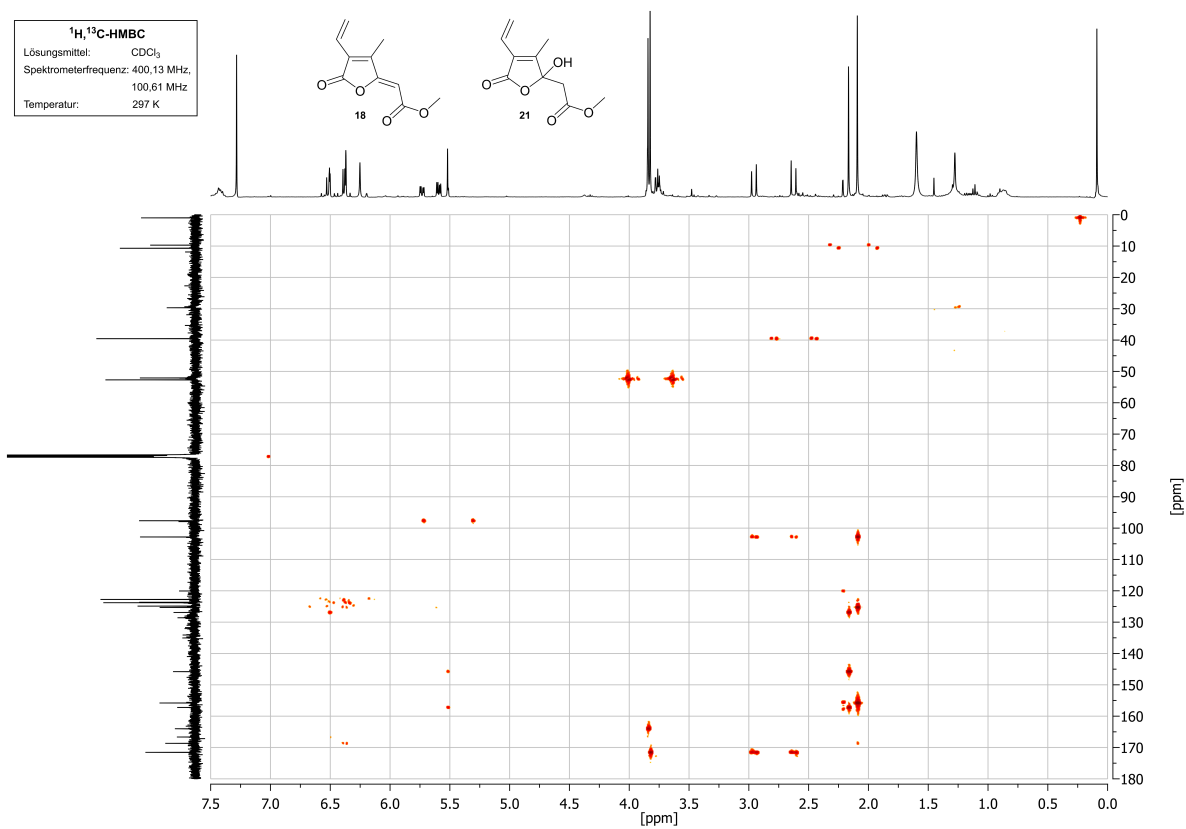
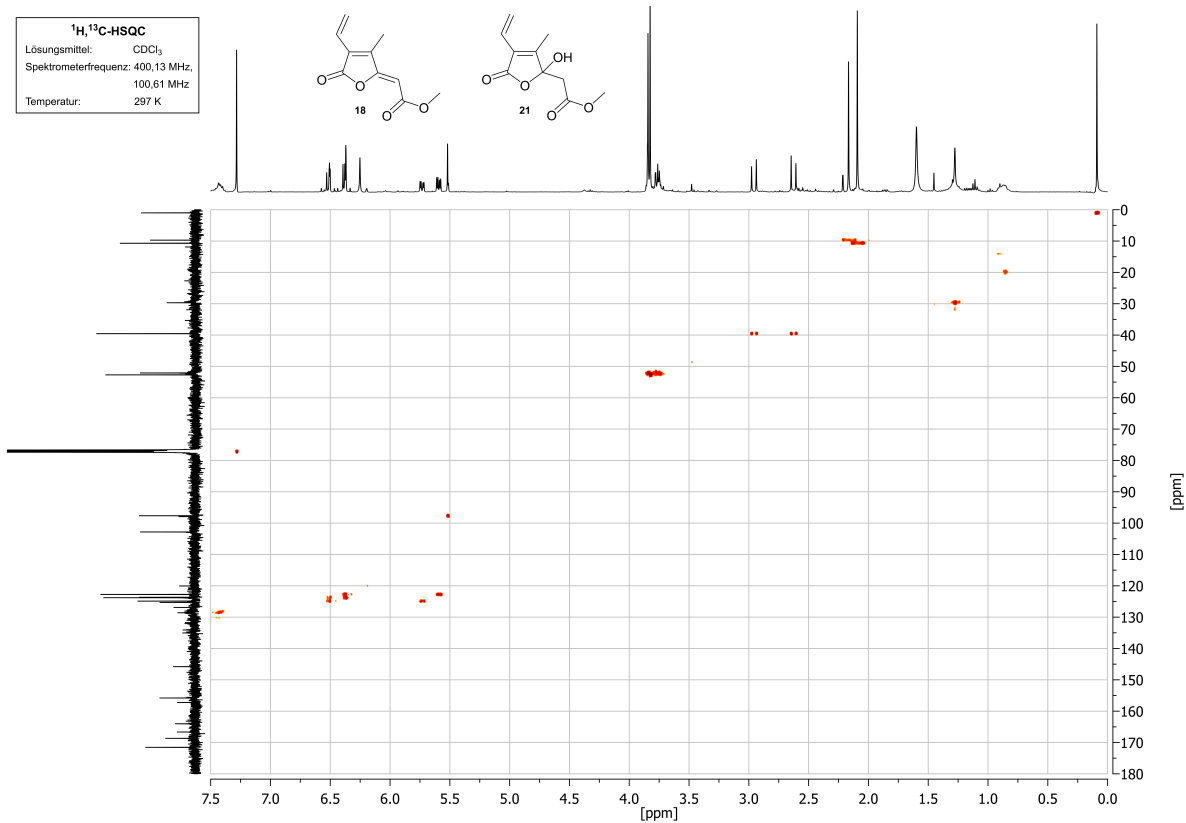
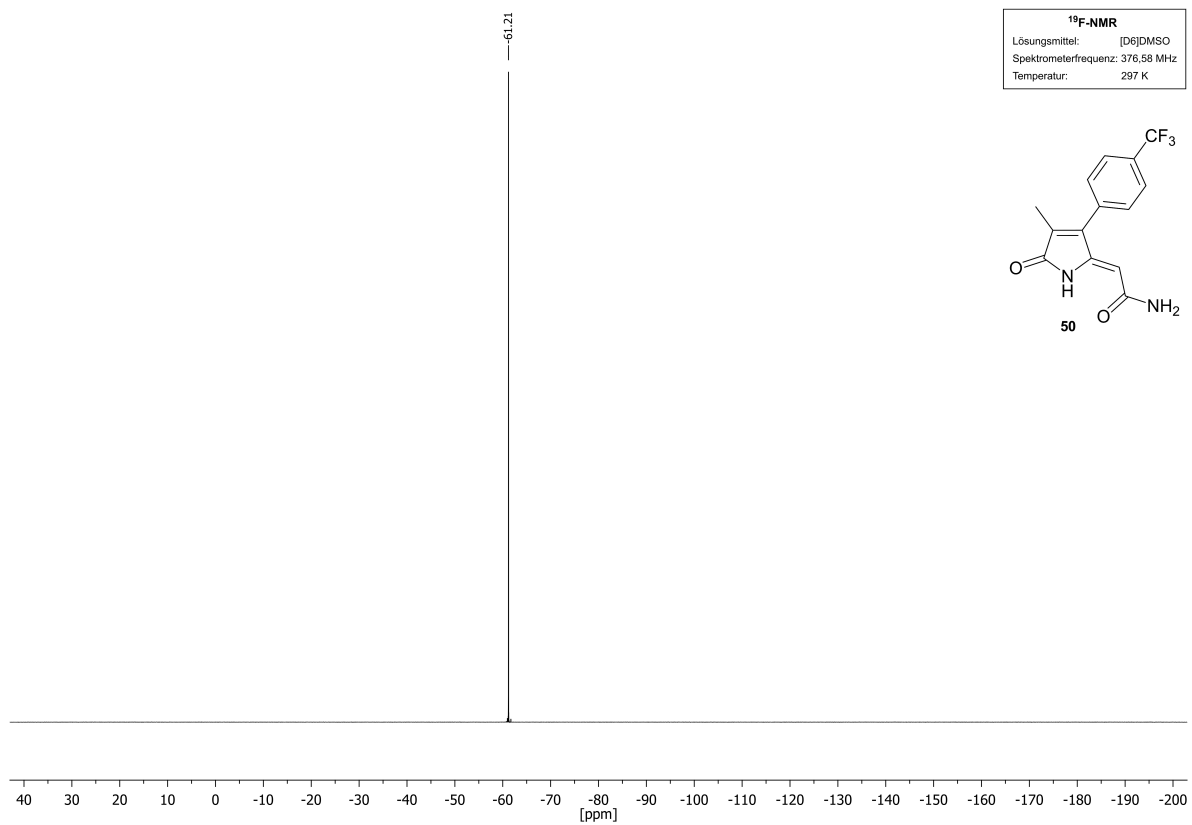
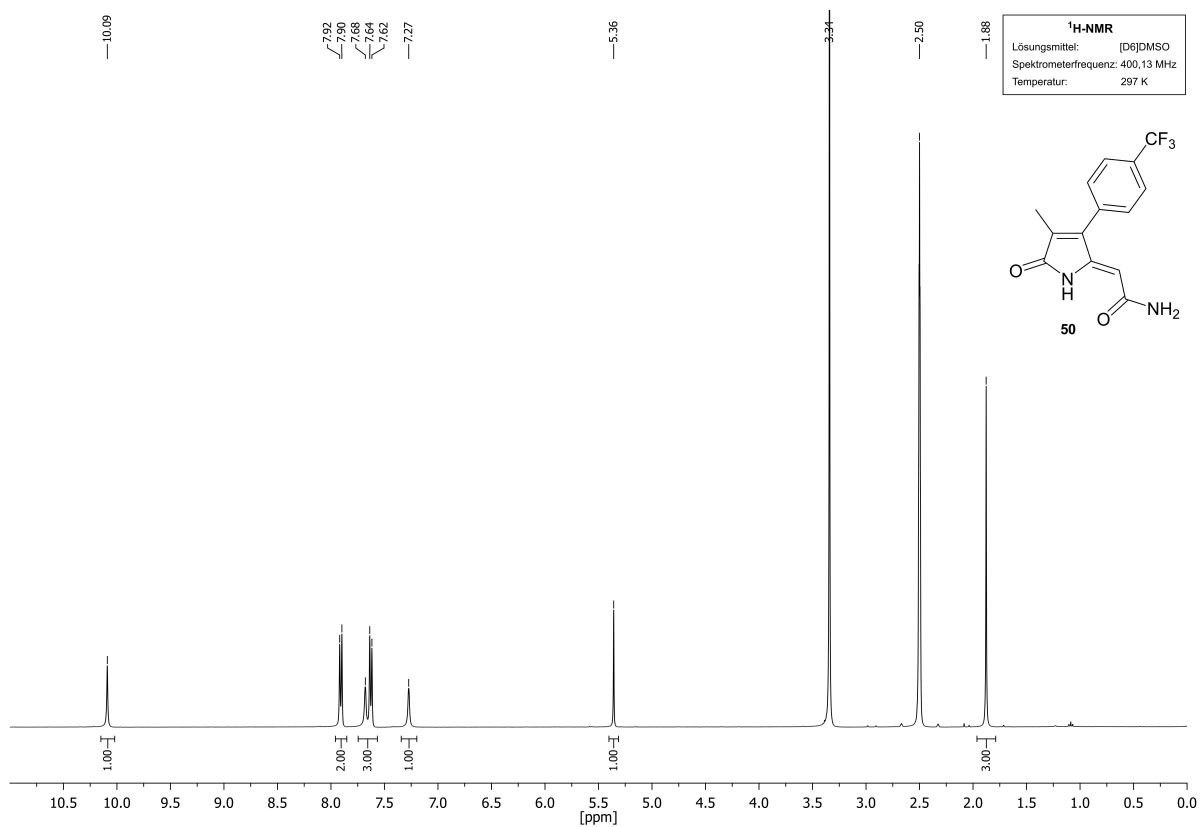


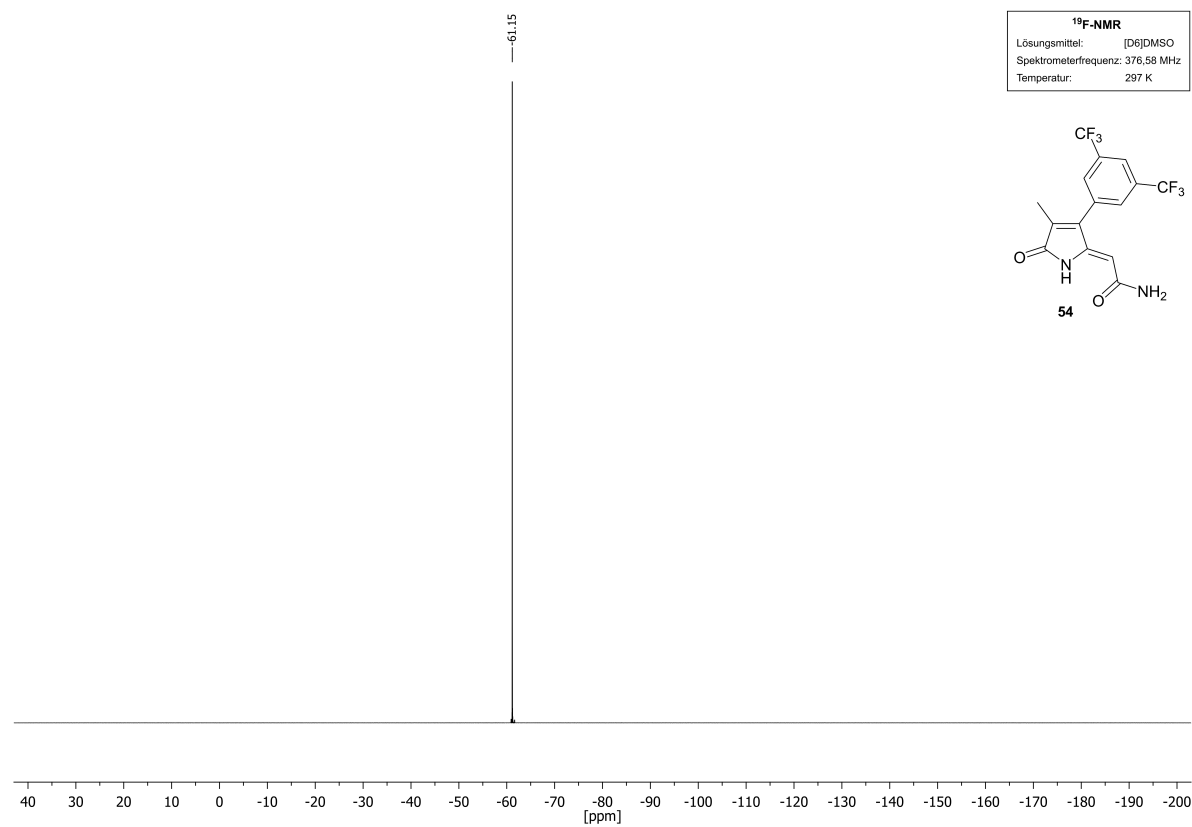
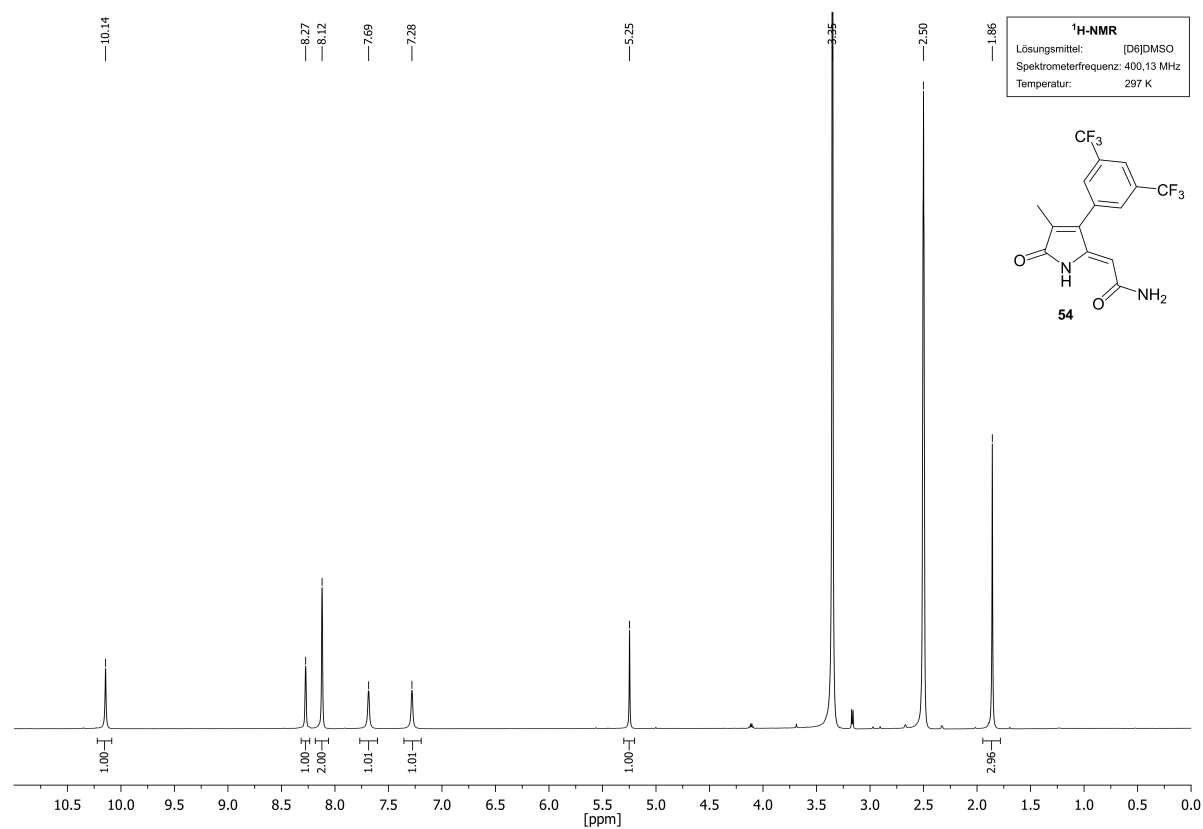
Abbildung B.7: Darstellung der Dimerisierung von **54** durch Wasserstoffbrücken im Kristall. Atome sind mit beliebigen Radien gezeigt und Wasserstoffatome wurden zugunsten der Übersicht nicht abgebildet. Intermolekulare Wasserstoffbrücken sind als gestrichelte Linien gekennzeichnet.

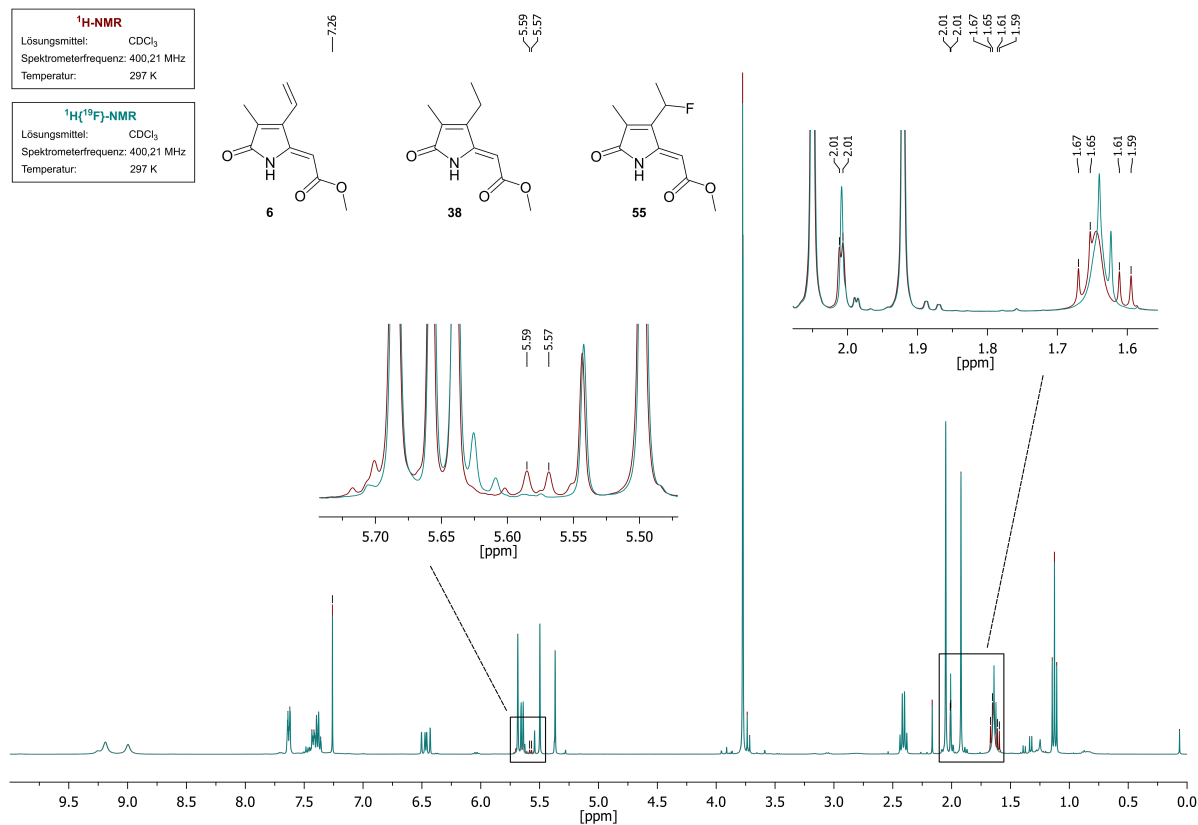
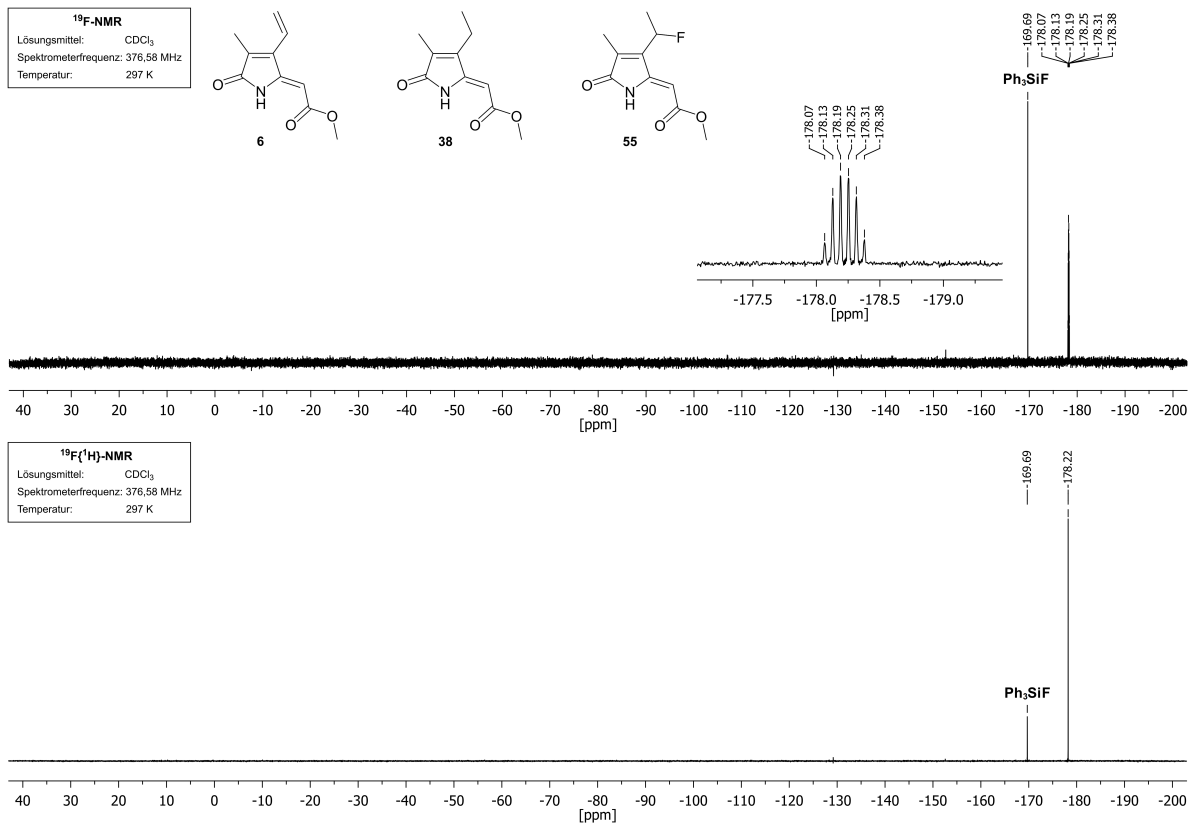
C Ausgewählte NMR-Spektren



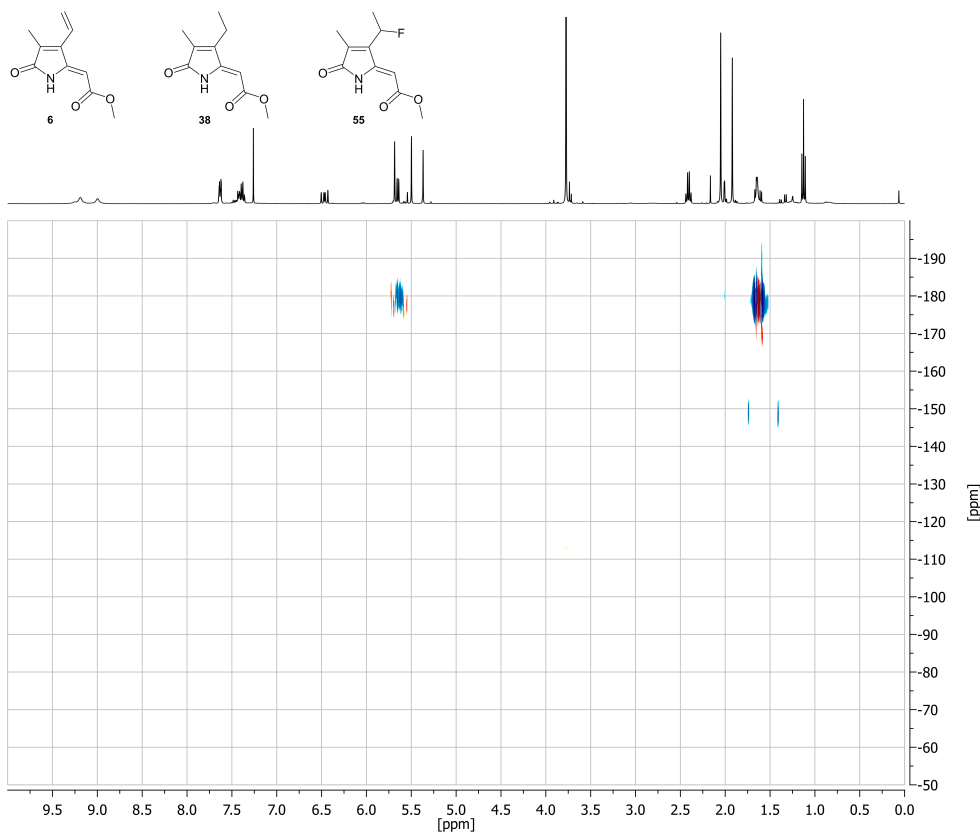




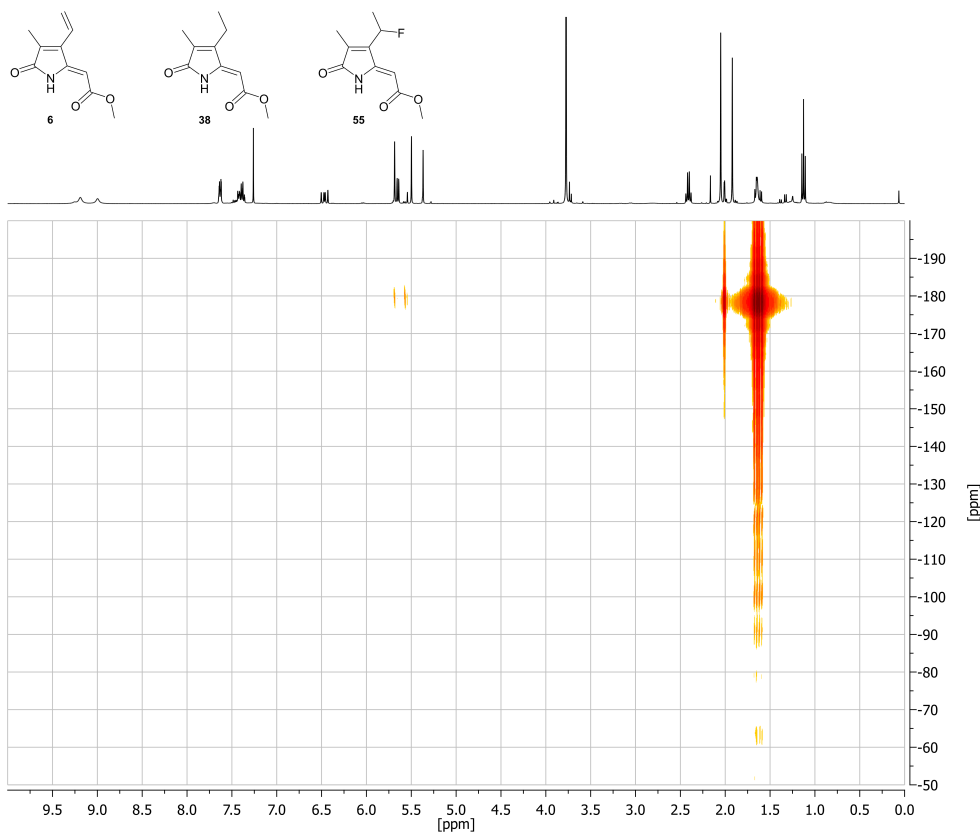


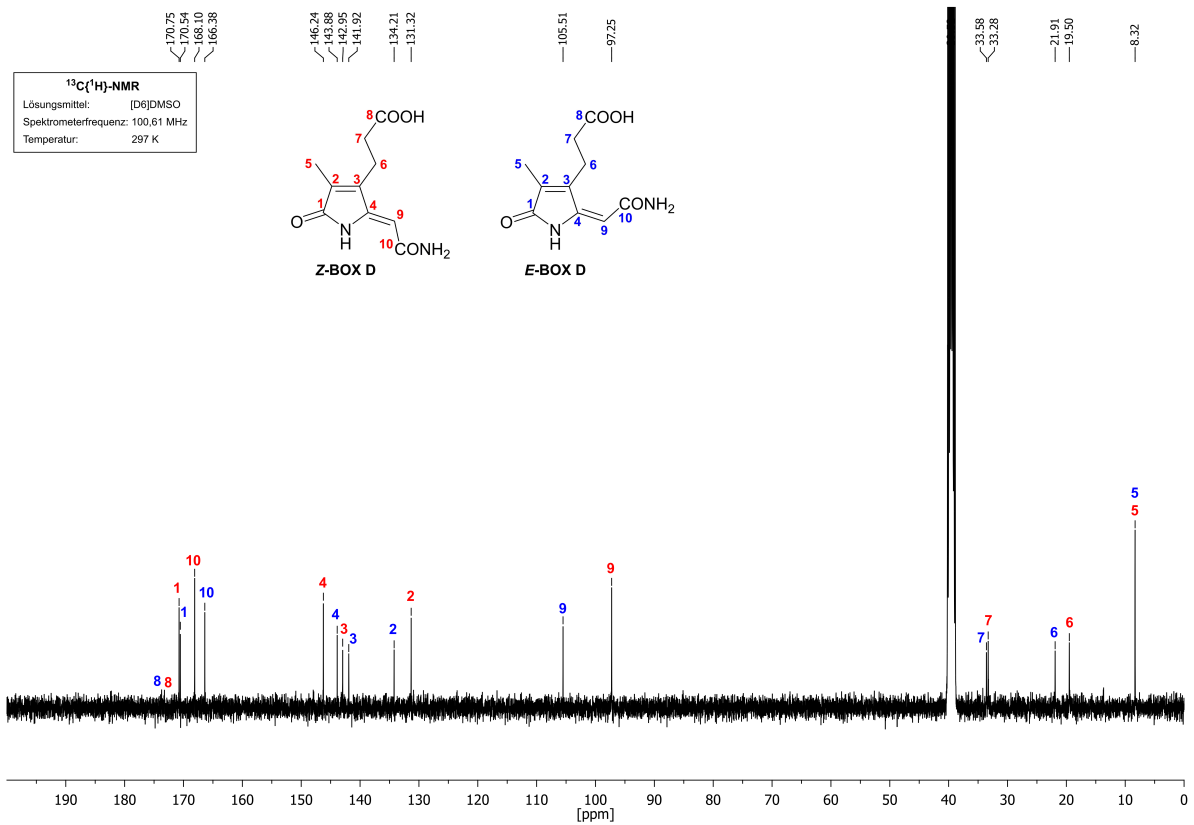
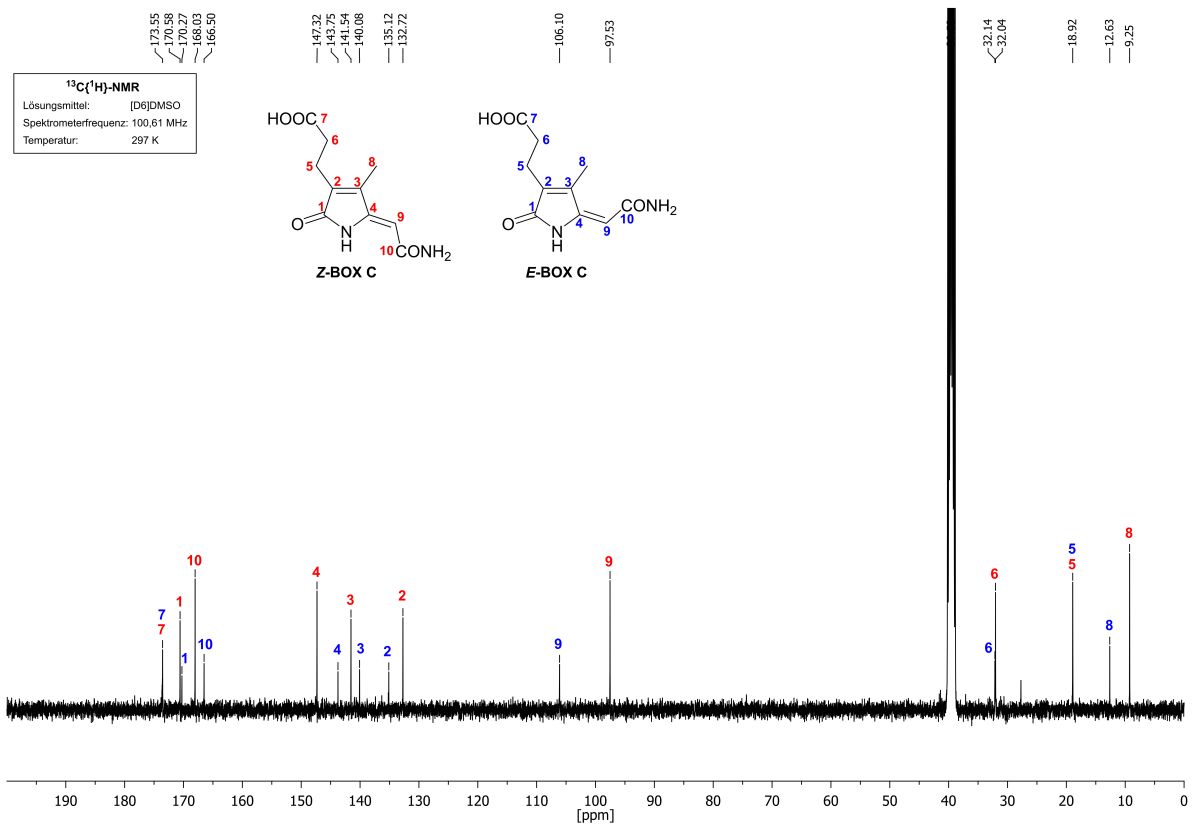


$^1\text{H}, ^{19}\text{F}$ -HSQC
 Lösungsmittel: CDCl_3
 Spektrometerfrequenz: 400,22 MHz,
 376,58 MHz
 Temperatur: 297 K

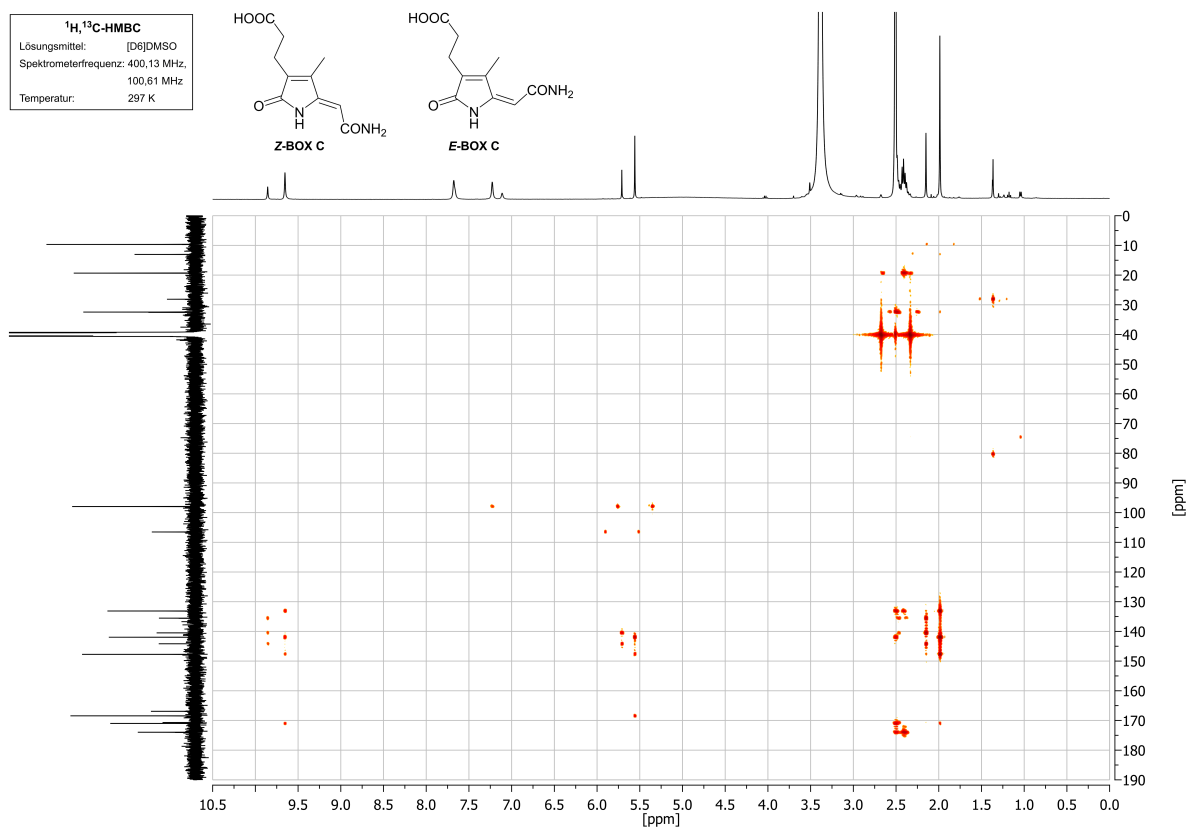
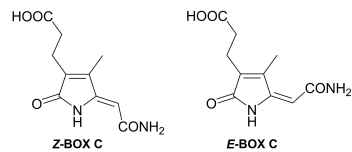


$^1\text{H}, ^{19}\text{F}$ -HMBC
 Lösungsmittel: CDCl_3
 Spektrometerfrequenz: 400,22 MHz,
 376,58 MHz
 Temperatur: 297 K

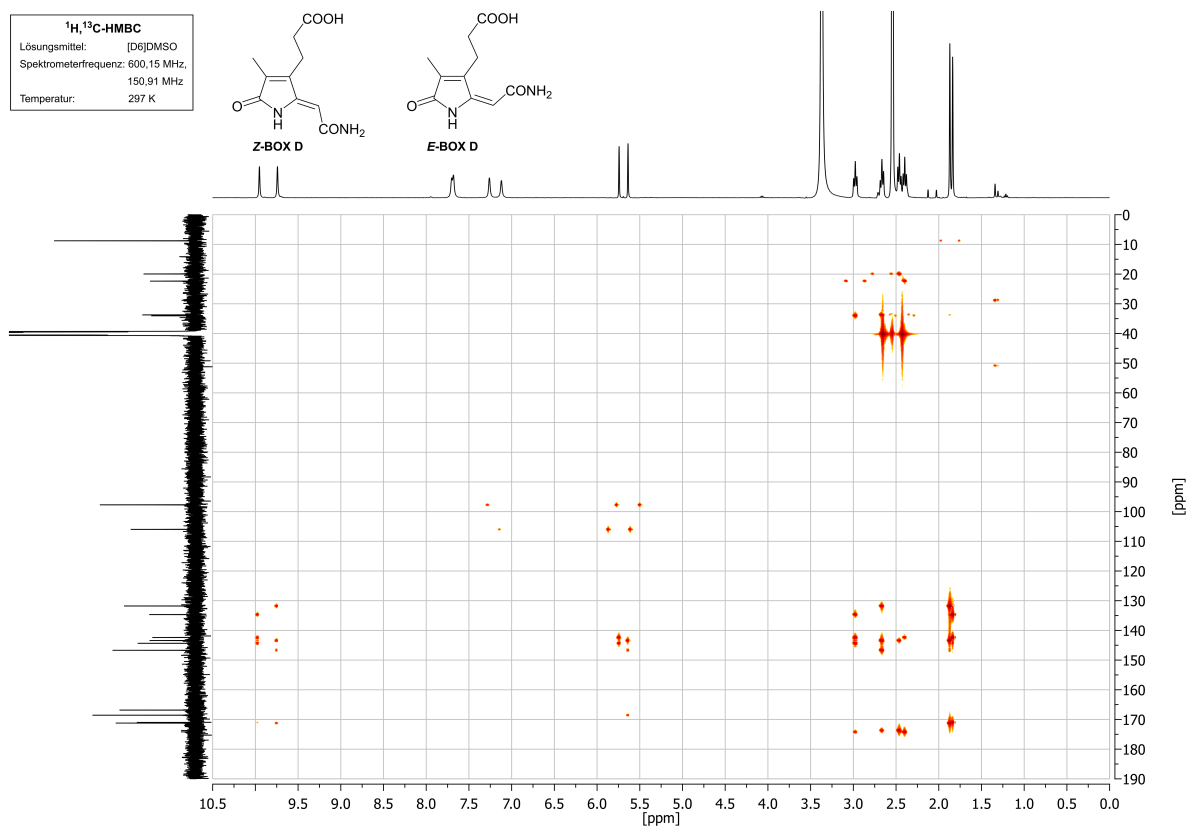
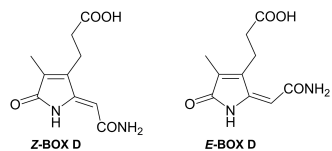


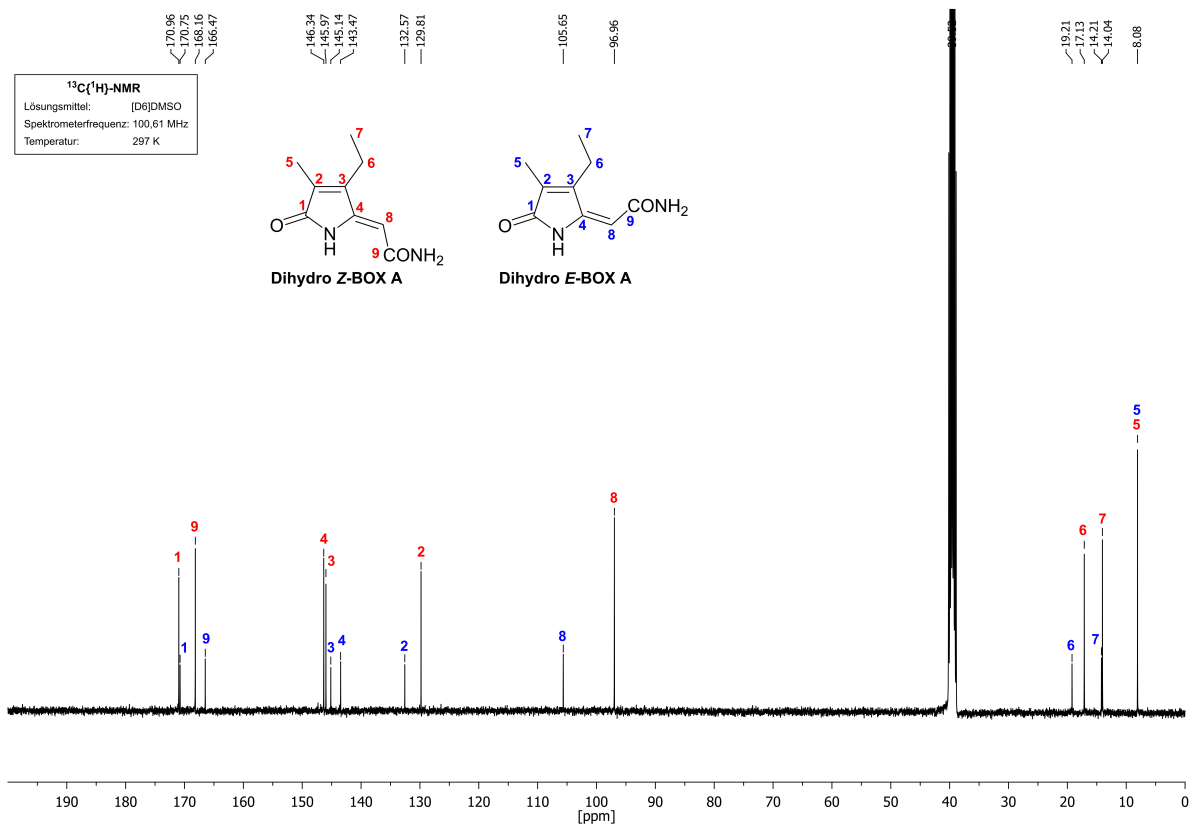
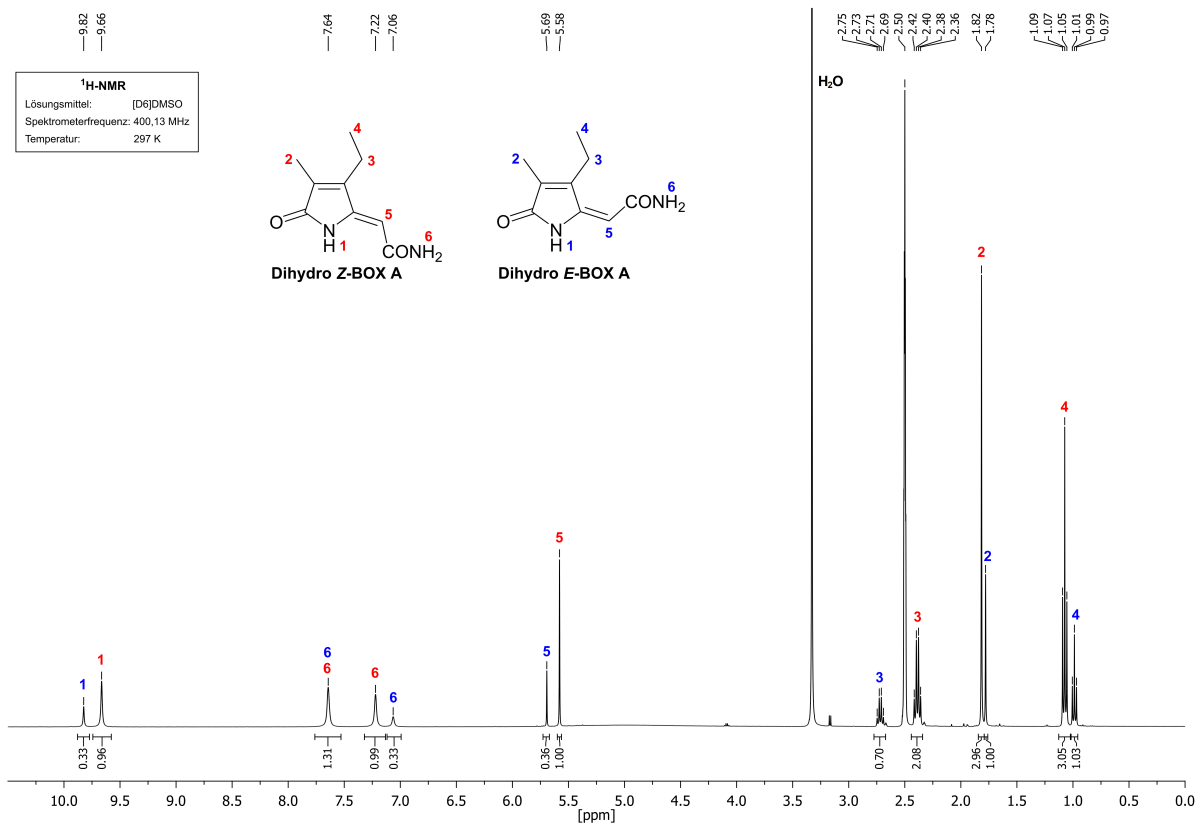


$^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC
Lösungsmittel: [D6]DMSO
Spektrometerfrequenz: 400.13 MHz,
100.61 MHz
Temperatur: 297 K

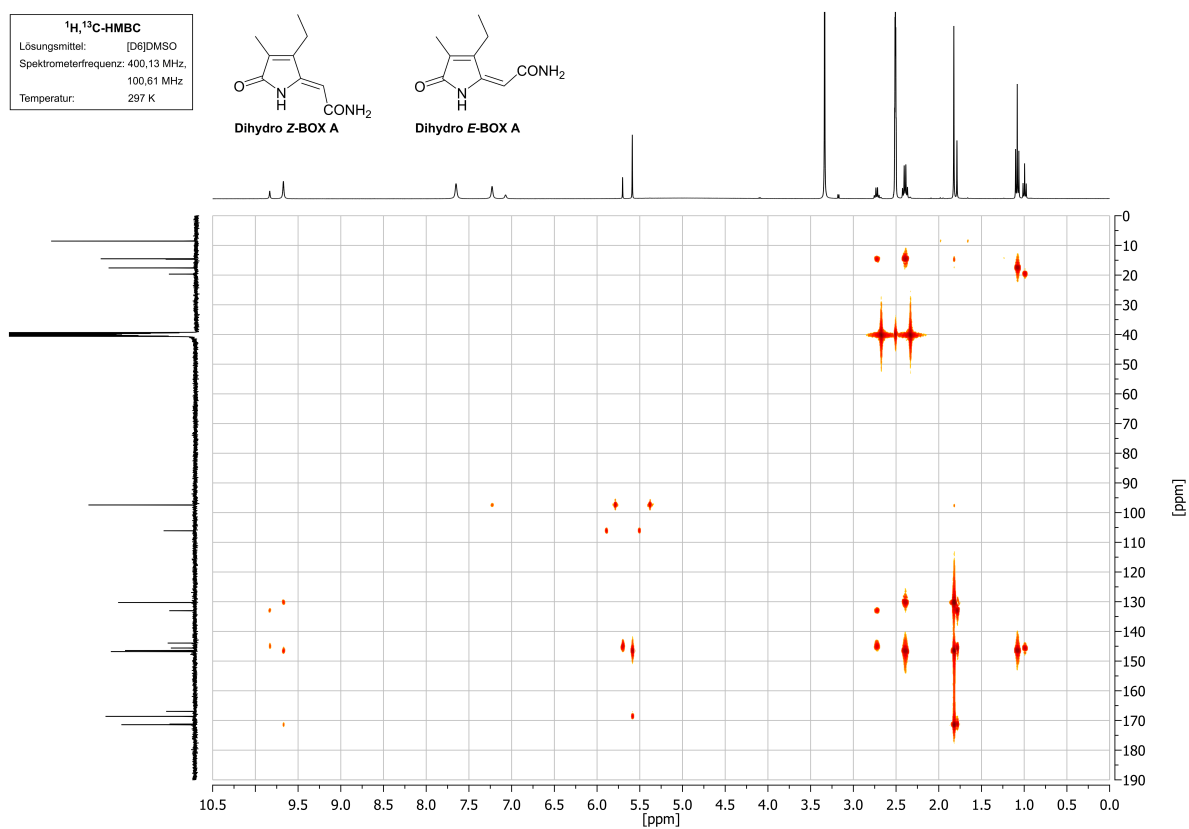
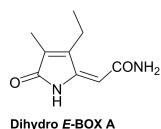
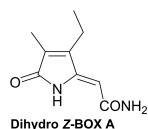


$^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC
Lösungsmittel: [D6]DMSO
Spektrometerfrequenz: 600.15 MHz,
150.91 MHz
Temperatur: 297 K





$^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC
 Lösungsmittel: [D₆]DMSO
 Spektrometerfrequenz: 400,13 MHz
 100,61 MHz
 Temperatur: 297 K



D Liste der wissenschaftlichen Veröffentlichungen

Publikationen:

S. Kriek, D. Schulze, H. Görls, M. Westerhausen, *Z. Naturforsch. B* **2014**, *69b*, 1299–1305: „Coordination chemistry of *N,N'*-Bis(diphenylphosphanylmethyl)-2,3-dihydro-1*H*-perimidine – Lewis acid-base complexes with the d¹⁰-metals nickel(0) and gold(I)“.

D. Schulze, J. Traber, M. Ritter, H. Görls, G. Pohnert, M. Westerhausen, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 6489–6496: „Total syntheses of the bilirubin oxidation end product *Z*-BOX C and its isomeric form *Z*-BOX D“.

D. Schulze, M. Klopfleisch, H. Görls, M. Westerhausen, *Z. Naturforsch. B* **2020**, *75(1–2)b*, 51–62: „BOX A-type monopyrrolic heterocycles modified via the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction“.

M. Ritter, V. S. P. Oetama, D. Schulze, K. Muetzlaff, A. K. Meents, R. A. Seidel, H. Görls, M. Westerhausen, W. Boland, G. Pohnert, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 6205–6213: „Pyrrolic and dipyrrolic chlorophyll degradation products in plants and herbivores“.

R. A. Seidel, M. Ritter, A. Jörk, S. Kuschke, N. Langguth, D. Schulze, H. Görls, M. Bauer, O. W. Witte, M. Westerhausen, K. Holthoff, G. Pohnert, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **2020** (*submitted*): „Photo-isomerization neutralizes vasoconstrictive activity of a heme degradation product“.

Vorträge:

„New approaches for the selective total synthesis of Z-BOX B“, *26th HHDP Workshop*, **2017**, Jena (Deutschland).

„Total synthesis and reactivity of heme degradation products“, *29th HHDP Workshop*, **2018**, Jena (Deutschland).

„Synthesis of new BOXes“, *30th HHDP Workshop*, **2018**, Jena (Deutschland).

Posterpräsentationen:

D. Schulze, A. Jörk, M. Ritter, G. Pohnert, M. Westerhausen: „Total synthesis of vasoactive bilirubin oxidation end products“, *10th International Conference on Heme Oxygenase*, **2018**, Seoul (Südkorea).

E Danksagung

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Prof. Dr. Matthias Westerhausen für die Möglichkeit, die vorliegende Arbeit im Rahmen einer spannenden Aufgabenstellung mit hoher wissenschaftlicher Freiheit bei der Bearbeitung und vertrauensvollem Umgang anfertigen zu können. Weiterhin bedanke ich mich für die Erstellung des Erstgutachtens.

Herrn Prof. Dr. Georg Pohnert danke ich für die Erstellung des Zweitgutachtens.

Für die stets entgegengebrachte Zuversicht und Unterstützung bei fachlichen Belangen sowie kleineren und größeren Problematiken aller Art möchte ich mich besonders bei Herrn Dr. Sven Kriek bedanken. Die ehrlichen Kritiken und motivierenden Gespräche haben im Laufe der Jahre sehr zur Entfaltung meiner wissenschaftlichen Interessen beigetragen. Herrn Dr. Helmar Görls danke ich für die geduldige und akribische Durchführung der Einkristallröntgenstrukturanalysen und die vielen freundlichen Telefonate. Für die zahlreichen Messungen und die Expertise bei der Optimierung verschiedenster NMR-Experimente bedanke ich mich bei Dr. Peter Bellstedt, Friederike Pielenz, Bärbel Rambach, Gabriele Sentis und Rica Patzschke. Weiterhin danke ich Dr. Nico Ueberschaar, Monika Heineck und Sigrid Schönau für die freundliche Beratung und Aufnahme der Massenspektren. Für die Durchführung der Elementaranalysen danke ich Sandra Köhn und Beate Lentvogt (IOMC).

Für die vielen anregenden interdisziplinären Diskussionen und die gelungenen Kooperationsprojekte bedanke ich mich sehr bei der gesamten HHDP-Forschungsgruppe. Insbesondere möchte ich Marcel Ritter, Dr. Raphael A. Seidel und Dr. Alexander Jörk für die vielen Diskussionen, den offenen Ideenaustausch und die ansteckende Begeisterung für die Erforschung von BOXes (und PDPs) danken.

Meinen Forschungspraktikanten Maximilian Walter, Tina Glander und Konrad Wagner danke ich sehr für die wertvollen Zuarbeiten im Rahmen ihrer Praktika. Für die gewissenhafte Durchsicht und die hilfreichen Anmerkungen zur Dissertationsschrift bedanke

ich mich bei Damian Bevern, Miles J. Mandel, Juliane Traber und Dr. Sven Kriek. Der gesamten Arbeitsgruppe Westerhausen gilt weiterhin mein tiefer Dank für die stets freundschaftliche und hilfsbereite Arbeitsatmosphäre, die gelungenen Ausflüge und die vielen anderen schönen Momente während des Laboralltags.

Äußerst dankbar bin ich zudem der Graduierten-Akademie der Friedrich-Schiller-Universität Jena für die finanzielle Zuwendung in Form eines Stipendiums zum Abschluss der nötigen Arbeiten für die Promotion.

Zuletzt gebührt meiner Familie und meinen Freunden für den stetigen Rückhalt während einer recht arbeitsamen aber insgesamt doch sehr schönen Zeit ein sehr herzlicher Dank. Insbesondere danke ich meinen Eltern für ihre bedingungslose Unterstützung bei allen meiner bisherigen Vorhaben, so suspect sie diese vielleicht auch gefunden haben mögen.

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen angefertigt habe.

Jena, den 18. Dezember 2019

Daniel Schulze